

Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE PÚBLICA
SERGIO AROUCA
ENSP

Iléia Ferreira da Silva

Avaliação do tempo de espera no manejo terapêutico e seus efeitos na sobrevivência de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero em uma coorte hospitalar no INCa- II

Rio de Janeiro

2016

Iléia Ferreira da Silva

Avaliação do tempo de espera no manejo terapêutico e seus efeitos na sobrevivência de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero em uma coorte hospitalar no INCa- II

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Saúde Pública e Meio ambiente.

Orientadoras: Prof.^a Dra. Rosalina Jorge Koifman e Prof.^a Dra. Ilce Ferreira da Silva.

Rio de Janeiro

2016

Catálogo na fonte

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica

Biblioteca de Saúde Pública

S586a Silva, Iléia Ferreira da
Avaliação do tempo de espera no manejo terapêutico e seus efeitos na sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero em uma coorte hospitalar no INCa- II. / Iléia Ferreira da Silva. -- 2016.
138 f. : tab.

Orientadoras: Rosalina Jorge Koifman e Ilce Ferreira da Silva.
Dissertação (Mestrado) – Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2016.

1. Neoplasias do Colo do Útero. 2. Tempo para o Tratamento. 3. Epidemiologia. 4. Sobrevida. 5. Estudos de Coortes. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.994

Iléia Ferreira da Silva

Avaliação do tempo de espera no manejo terapêutico e seus efeitos na sobrevida de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero em uma coorte hospitalar no INCa- II

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde Pública e Meio Ambiente, da Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, na Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências. Área de concentração: Saúde Pública e Meio ambiente.

Aprovada em: 29 de agosto de 2016.

Banca Examinadora

Dra. Valéria Saraceni
Prefeitura Municipal do Rio de Janeiro – Secretaria Municipal de Saúde

Prof.^a Dra. Sabrina da Silva Santos
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Prof.^a Dra. Ilce Ferreira da Silva (2^a Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz - Instituto Fernandes Figueiras

Prof.^a Dra. Rosalina Jorge Koifman (Orientadora)
Fundação Oswaldo Cruz – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Rio de Janeiro

2016

Dedico esse trabalho a Deus, à minha família e às minhas orientadoras..

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que de alguma forma contribuíram para que esse trabalho fosse realizado.

- A Deus, meu Criador, que me deu sabedoria e motivação para me empenhar nos desafios de cada etapa.

- Aos meus familiares que compreenderam essa etapa da minha formação, me respeitando e me incentivando em cada momento.

- Às minhas orientadoras, Rosalina e Ilce, que com tanta dedicação investiram seu tempo precioso e seu profundo conhecimento na minha formação. Demonstrando ânimo e alegria durante todo o processo de execução deste projeto, me estimulando em cada etapa.

- A todos os professores que se empenharam em nos dá uma formação de qualidade, dispondo de seus conhecimentos e experiências para que nosso aprendizado fosse completo.

- Aos colegas que compartilharam seus momentos de estudo, para nosso melhor aperfeiçoamento.

- À banca examinadora que dedicou tempo e em realizar a avaliação desse trabalho.

- Aos Representantes do Instituto Nacional do Câncer (INCA-HC2) pela autorização da realização desse projeto.

- Aos todos funcionários do Arquivo de Prontuários e do Registro Hospitalar do INCA- II, que com tanto desprendimento, disposição e voluntariedade se empenharam em colaborar .

- Aos todos os funcionários da Secretaria Acadêmica de Saúde Pública e Meio ambiente da ENSP muito empenhados na resolubilidade de questões específicas aos alunos

Àquele que é poderoso para fazer muito mais além daquilo que pedimos ou pensamos, conforme o poder que em nós opera [...] à Ele seja a glória [...] por todas as gerações.

Efésios 3.20-21

RESUMO

O câncer cervical é um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, cuja mortalidade pode ser afetada por diversos fatores, como o atraso para o encaminhamento e tratamento na unidade hospitalar de referência. Avaliar os tempos de espera no tratamento prescrito segundo os fatores sociodemográficos, ambientais e clínicos, e os seus efeitos na sobrevida de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer do colo de útero nos anos de 2012 a 2014. Estudo observacional retrospectivo de uma coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero e tratadas no INCa/II. Os dados foram obtidos pelo Registro Hospitalar de Câncer /INCa, prontuário físicos e eletrônicos, e do sistemas de faturamento hospitalar. Os intervalos analisados foram divididos no tempo entre : o diagnóstico e o atendimento no INCa (T1), o diagnóstico e o início do tratamento (T2), o diagnóstico e final do tratamento (T3), o início e fim do tratamento (T4), o início da radioterapia e final da braquiterapia (T5), o final da radioterapia e início da braquiterapia (T6). As pacientes matriculadas em 2012 foram seguidas até dezembro de 2015 para a análise de sobrevida câncer-específica. Entre as 671 pacientes incluídas no estudo, o tempo mediano T1 foi de 29 dias; de T2 foi de 117 dias; de T3 foi de 262 dias; de T4 de 140 dias; de T5 foi de 170 dias; e de T6 foi de 111 dias. Os fatores associados ao atraso no T1 foram Estadiamento inicial (OR 1,5; 1,05-2,13) e cor não-branca (OR 1,54; 1,08-2,20); já os fatores associados a T2 foram baixo grau de instrução (OR 2,18; 1,06-4,46), Idade > 40 anos (OR 2,13; 4,35) e cor não-branca (OR 2,45; 1,23-4,80); enquanto os associados a T3 foram tratamento radioterápico (OR 5,67; 3,04-10,57), baixo grau de instrução (OR 1,63; 1,08-2,46) e cor da pele não-branca (OR 1,53; 1,05-2,24). Os fatores associados a T4 foi não ter feito CAF (OR 2,86; 1,61-9,24), estágio avançado (OR 6,44; 4,50-9,24), tratamento radioterápico (OR 27,17; 13,14-56,18); enquanto a T5 foram Idade > 40 anos (OR:7,52; 3,16-17,87), ter companheiro (OR:4,97; 2,06-11,97); cor não-branca (OR 4,27; 2,29-9,94), alto grau de instrução (OR 3,39; 1,37-8,37), Ocupação com maior renda (OR 3,50; 1,30-9,36), ter comorbidade (OR 6,80; 1,98-22,46), estágio avançado (OR 27; 13,33-54,68). Apenas idade > 40 anos esteve associada a T6 (OR 5,80; 3,23-10,46). Entre as mulheres com estadiamento inicial, o atraso entre início e término do tratamento (≤ 60 dias 97,4%; > 60 dias 72,2%) e entre o diagnóstico e fim do tratamento (≤ 120 dias 100%; > 120 dias 83,7%) afetaram significativamente a sobrevida em 36 meses. Todos os intervalos apresentaram um tempo de espera maior que o recomendado pela literatura. Os intervalos até o tratamento apresentaram forte associação com o baixo nível sócio econômico e com o estadiamento avançado. Porém, o estadiamento avançado não teve a sobrevida afetada, devido à urgência na realização do tratamento pelas piores condições clínicas da mulher. O maior tempo dos diferentes tratamentos realizados, apresentou fatores relacionados ao sistema. Apenas o atraso entre início e término do tratamento afetou estatisticamente a sobrevida em 36 meses na coorte estudada.

Palavras-chave: Câncer do colo do útero. Atrasos no tratamento. Epidemiologia. Sobrevida.

ABSTRACT

Cervical cancer is a serious public health problem in developing countries, where mortality can be affected by several factors including the delay for referral and treatment in the hospital of reference. To assess waiting times the prescribed treatment according to sociodemographic factors, environmental and clinical, and its effects on the survival of women diagnosed and treated with cervical cancer in the years 2012-2014. This is a study retrospective observational hospital of a cohort of women diagnosed with cervical cancer and treated at the INCa / II. Data were obtained from the Hospital Cancer Register / INCa, physical and electronic records, and hospital billing systems. The intervals analyzed were divided into time between diagnosis and care in INCa (T1), between diagnosis and initiation of treatment (T2), between diagnosis and completion of treatment (T3) between the beginning and end of treatment (T4) between the beginning and end of the radiation and end of brachytherapy (T5) between the top end of radiotherapy and initiation of brachytherapy (T6). Patients enrolled in 2012 were followed until December 2015 for cancer-specific survival analysis. Among the 671 patients included in the study, the median time T1 was 29 days; T2 was 117 days; T3 was 262 days; T4 140 days; T5 was 170 days; and T6 was 111 days. Factors associated with delay in T1 were Initial staging (OR 1.5; 1.05 to 2.13) and non-white (OR 1.54; 1.08 to 2.20); since the factors associated with T2 were low educational level (OR 2.18; 1.06 to 4.46), Age > 40 years (OR 2.13; 4.35) and non-white (OR 2.45; 1.23 to 4.80); while associated with T3 were radiotherapy (OR 5.67; 3.04 to 10.57), low level of education (OR 1.63; 1.08 to 2.46) and skin color nonwhite (OR 1.53; 1.05 to 2.24). Factors associated with T4 was not doing CAF (OR 2.86; 1.61 to 9.24), advanced stage (OR 6.44; 4.50 to 9.24), radiotherapy (OR 27.17; 13.14 to 56.18); while the T5 were age > 40 years (OR 7.52; 3.16 to 17.87), having a partner (OR 4.97; 2.06 to 11.97); non-white (OR 4.27; 2.29 to 9.94), highly educated (OR 3.39; 1.37 to 8.37), Occupation with higher income (OR 3.50; 1.30 to 9.36), have comorbidity (OR 6.80; 1.98 to 22.46), advanced stage (OR 27; 13.33 to 54.68). Only age > 40 years was associated with T6 (OR 5.80; 3.23 to 10.46). Among women with early stage, the delay between the beginning and end of treatment (<60 days 97.4%; > 60 days 72.2%) and between diagnosis and end of treatment (<120 days 100%; > 120 days 83.7%) significantly affected the survival rate at 36 months. All intervals presented a wait time much higher than recommended in the literature. Intervals to treatment were strongly associated with low socioeconomic level and the advanced stage. However, the advanced stage was not affected survival due to the urgency in making the treatment the worst clinical conditions of women. The longer the different treatments performed, presented factors related to the system. But only the delay between the beginning and end of treatment statistically affect survival at 36 months in the study cohort.

Keywords: Cervical cancer uterus. Delays in treatment. Epidemiology. Survival.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Estudos que avaliaram a prevalência de exame colposcópico em mulheres diagnosticadas com Câncer Cervical.....	23
Quadro 2 - Estudos que avaliaram a prevalência de exame colposcópico em mulheres de População Geral.....	24
Quadro 3 - Intervalos de tempo no atendimento e tratamento de pacientes diagnosticadas com câncer cervical recomendado pela NHS/UK.....	27
Quadro 4 - Estudos que avaliaram os diferentes tempos de espera até o diagnóstico do câncer cervical e/ou até o tratamento.....	31
Quadro 5 - Variáveis Dependentes.....	37
Quadro 6 - Variáveis Independentes.....	37

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição das variáveis contínuas das mulheres com câncer de colo de útero atendidas no INCa no período do estudo (2012-2014).....	45
Tabela 2 -	Distribuição de frequência das variáveis sócio-econômicas das mulheres com câncer de colo de útero atendidas no inca no período do estudo (2012-2014).....	48
Tabela 3 -	Distribuição de frequência das variáveis da história clínica.....	49
Tabela 4 -	Distribuição de frequência das variáveis da história atual da doença e tratamento.....	52
Tabela 5 -	Distribuição das variáveis de intervalos de tempo no período pré e pós diagnóstico de câncer de colo de útero.....	55
Tabela 6 -	Distribuição das variáveis de intervalos de tempo no período pré e pós diagnóstico de câncer de colo de útero por ano de estudo.....	57
Tabela 7 -	Distribuição das variáveis estratificadas por Estadiamento inicial (1A-B, 2A) e avançado (2B, 3A-B).....	60
Tabela 8 -	Distribuição das variáveis sóciodemográficas nos diferentes intervalos de atendimento do câncer de colo do útero à partir do diagnóstico, em dias.....	62
Tabela 9 -	Distribuição das características da história reprodutiva e clínica nos intervalos de atendimento do câncer de colo do útero à partir do diagnóstico.....	66
Tabela 10 -	Distribuição características do tumor e do tratamento nos intervalos de atendimento do câncer de colo do útero à partir do diagnóstico.....	70
Tabela 11 -	Razões de chances brutas das variáveis no período entre o diagnóstico e o primeiro atendimento do câncer de colo do útero na referência.....	72
Tabela 12 -	Razões de Chance Bruta e ajustada para atraso do tempo ideal entre o diagnóstico e o primeiro atendimento do câncer de colo do útero na	

	referência.....	73
Tabela 13 -	OR bruta no período de tempo entre o diagnóstico de câncer do colo de útero e o início do tratamento.....	74
Tabela 14 -	Razões de Chance bruta e ajustada para atraso do tempo ideal no intervalo entre o diagnóstico de câncer de colo de útero ao início do Tratamento.....	76
Tabela 15 -	OR brutas das variáveis no período de tempo entre o diagnóstico de câncer do colo de útero e final do tratamento.....	77
Tabela 16 -	Razões de Chance bruta e ajustada para atraso do tempo ideal no intervalo entre o diagnóstico de câncer de colo de útero ao fim do Tratamento.....	79
Tabela 17 -	OR brutas das variáveis para atraso do tempo entre o início e fim do tratamento do câncer do colo de útero.....	79
Tabela 18 -	Distribuição das características sócio-demográficas, clínicas, reprodutivas e de tratamento, relacionadas às condutas com radioterapia e braquiterapia no tratamento do câncer de colo do útero.....	81
Tabela 19 -	Razões de Chance Bruta e ajustada para atraso do tempo ideal para o fim da radioterapia e início da braquiterapia no tratamento do câncer de colo do útero.....	84
Tabela 20 -	Razões de Chance Bruta e ajustada para atraso do tempo ideal para início do tratamento da radioterapia e fim da braquiterapia no tratamento do câncer de colo do útero.....	86
Tabela 21 -	Sobrevida câncer específica em <i>36 meses</i> referentes aos tempos de espera até o manejo terapêutico de uma coorte hospitalar de mulheres com câncer cervical no Rio de Janeiro.....	87
Tabela 22 -	Sobrevida câncer específica em <i>36 meses</i> referentes aos tempos de espera até o manejo terapêutico, <i>segundo estágio definidor de tratamento</i> , da coorte hospitalar de mulheres com câncer cervical no Rio de Janeiro.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Anticoncepcional Oral
AGC	Adenocarcinoma Glandular Celular
AGUS	<i>Atypical Glandular of Undetermined Significance</i>
AIS	Adenocarcinoma <i>In Situ</i>
ASC	Adenocarcinoma Escamoso Celular
ASC-H	<i>Atypical Squamous Cells can not Exclude Intraepithelial Lesion High Grade</i>
ASCUS	<i>Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance</i>
CAF	Cirurgia de Alta Frequência
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DM	Diabetes Mellitus
EZT	Exerése de Zona De Transformação
FIGO	Federação Internacional de Ginecologe Obstetrícia
HAS	Hipertensão Arterial
HPV	<i>Human Papillomavirus</i>
HSIL	<i>High-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
INCA	Instituto Nacional De Câncer
LSIL	<i>Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion</i>
MS	Ministério da Saúde
NHS	<i>National Health Service</i>
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
SISCOLO	Sistema de Informação do Câncer Do Colo Do Útero
SM	Salário Mínimo
UICC	<i>Union for International Cancer Control</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REFERÊNCIAL	16
2.1	HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER CERVICAL.....	16
2.2	CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO DO CÂNCER CERVICAL INVASOR...	16
2.3	DETECÇÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER CERVICAL.....	18
2.3.1	<i>Rastreio e Diagnóstico do Câncer do colo de Útero</i>	18
2.3.2	<i>Tratamento do câncer cervical</i>	20
2.4	HISTÓRICO DE RASTREIO PRÉVIO EM MULHERES COM CÂNCER DO COLO DE ÚTERO.....	21
2.5	ATRASO DO RASTREIO AO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO.....	25
2.6	TEMPO DE ESPERA ENTRE O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DO TRATAMENTO DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO.....	27
3	JUSTIFICATIVA	33
4	OBJETIVOS	34
4.1	OBJETIVOS GERAIS.....	34
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
5	MATERIAIS E MÉTODOS	35
5.1	DELINEAMENTO.....	35
5.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	35
5.3	FONTE DE COLETA DE DADOS.....	36
5.4	VARIÁVEIS DO ESTUDO.....	36
5.5	INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	42
5.6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	42
5.7	ASPECTOS ÉTICOS.....	43
5.8	FINANCIAMENTO.....	43
6	RESULTADOS	44
7	DISCUSSÃO	90
8	CONCLUSÃO	104
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
	REFERÊNCIAS	109

APÊNDICE - FICHA DE ACOMPANHAMENTO DAS PACIENTES.....	118
ANEXO A - CLASSIFICAÇÃO DAS ALTERAÇÕES CELULARES DO EXAME DE RASTREIO (PAPANICOLAOU) DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO.....	122
ANEXO B- CLASSIFICAÇÃO DA FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FIGO) E CLASSIFICAÇÃO DA UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER (UICC).....	123
ANEXO C - FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO DAS LESÕES DE COLO DE ÚTERO.....	126
ANEXO D – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/INCA.....	127
ANEXO E - PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP/ENSP.....	131

1 INTRODUÇÃO

O câncer cervical é um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, onde as taxas de incidência e mortalidade ainda são consideradas elevadas, embora seja uma doença controlável quando diagnosticada precocemente e que apresenta elevado percentual de cura (NEWMANN et al., 2005).

No Brasil, as taxas de incidência e mortalidade em 2012 foram 14,0/100.000 mulheres e de 6,8/100.000 mulheres respectivamente (IARC, 2012). A expectativa para o ano de 2016 é de 16.340 casos novos de câncer do colo de útero no Brasil, segundo estimativas do Ministério da Saúde (MS/INCA, 2015). Nas últimas décadas, o Brasil têm adotado estratégias de saúde pública objetivando provocar mudanças na realidade do câncer cervical. Diversas ações programáticas nos diferentes níveis de governo foram implantadas pelo Ministério da Saúde, porém não foram suficientes para produzirem impactos importantes na redução das taxas do câncer de colo de útero no país (MS/INCA, 2012).

A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) está associada às lesões intraepitelial cervical (NIC), que podem evoluir para o câncer cervical, se não forem tratadas (DERCHAIN et al., 2005). A abordagem das lesões precursoras pode contemplar desde o acompanhamento com repetição do exame colpocitológico, até a realização de uma cirurgia de alta frequência (CAF) e/ou conização, dependendo do tipo de lesão e de sua extensão (BORGES et al., 2012). Assim, o rastreamento de lesões precursoras através do exame colpocitológico é considerado eficiente na detecção, enquanto a recomendação de uma periodicidade trienal quando o exame se apresentar dentro da normalidade tem se mostrado eficiente no rastreio dessas anormalidades celulares (STUART et al., 1997).

Outra questão fundamental no controle do câncer cervical é o tempo de espera para o início do tratamento das pacientes diagnosticadas e constitui-se em um dos aspectos relevante na discussão acadêmica, bem como uma preocupação no planejamento de política de saúde. Segundo as orientações do Serviço Nacional de Saúde (NHS) do Reino Unido (2010), o tempo de espera do tratamento do câncer do colo de útero deveria ser de no máximo 62 dias entre a detecção com rastreamento e o início do tratamento. Ainda assim, tem sido observado um aumento desse intervalo ao longo dos anos, mesmo em países desenvolvidos, onde o período de espera para início do tratamento aproxima-se do tempo ideal (MACKILLOP et al., 1994; BENK et al., 2005; NHS, 2010, COLES et al., 2002).

Além disso, estudos epidemiológicos têm mostrado que o atraso no tempo de espera entre o diagnóstico e o início do tratamento podem ter efeitos tanto na mudança do

estadiamento da doença, quanto no tempo de sobrevida dessas pacientes (GRIGIENE et al., 2007, BENK et al., 2005, CHOAN et al., 2004) . Esses estudos relataram que o intervalo de tempo de espera entre o diagnóstico e o tratamento com efeito na mudança de estadiamento pode variar em torno de 66 dias (BENK et al., 2005). Por outro lado, os tempos de espera que apresentaram mudanças significativas na sobrevida das pacientes variam de 56 a 77 dias (CHOAN et al., 2004, GRIGIENE et al., 2007).

Dessa forma o presente estudo será desenvolvido objetivando caracterizar o histórico de realização de exames de rastreamento e/ou diagnóstico do câncer cervical em uma coorte hospitalar de mulheres com diagnóstico de câncer de colo uterino atendidas no INCA, além de determinar a prevalência de intervalo de espera para o tratamento, em uma coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero, bem como os fatores associados.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 HISTÓRIA NATURAL DO CÂNCER CERVICAL

O câncer do colo do útero tem sua origem, geralmente, na junção entre o epitélio colunar, principalmente da endocérvice e do epitélio escamoso da ectocérvice, que é um local contínuo de mudança metaplástica após a infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV), que é fator de risco necessário, mas não suficiente na causalidade do câncer do colo de útero (JUNIOR et al., 2001). O HPV é classificado em grupos de risco, segundo seu potencial carcinogênico, sendo classificado em alto e baixo risco oncogênico (SOUTO 2005). Na maioria dos casos com a integração do DNA viral no genoma da célula hospedeira, onde se acredita que ocorra o início do desenvolvimento neoplásico, dá-se origem ao carcinoma cervical invasor (NARISAWA-SAITO et al., 2007).

Os principais comprometimentos celulares cervicais são carcinoma adenoescamoso (ASC) e glandulares (AGC), responsáveis pelas atipias celulares de significado indeterminado, NIC (Neoplasia Intraepitelial cervical), Carcinoma Epidermóide Invasor, Adenocarcinoma *in situ*, Adenocarcinoma Invasor e outras neoplasias. As NIC's são classificadas em graus I, II e III, segundo o seu nível de comprometimento das células do epitélio escamoso cervical e do potencial de evolução para câncer cervical invasivo (DERCHAIN et al., 2005)

O adenocarcinoma de colo de útero, é menos frequente e se origina da alteração celular glandular, apresenta uma história natural mais complexa, e uma evolução mais agressiva em sua origem também está associada à infecção persistente do HPV (DERCHAIN et al., 2005). Aproximadamente até 80% das lesões glandulares invasivas do colo do útero estão associadas com os tipos de HPV de alto risco, em particular o HPV 16 e 18 (WOODMAN et al., 2007; CASTELLSAGUÉ et al., 2008). O Adenocarcinoma *in situ* é a lesão glandular pré-invasiva, que são lesões intra-epiteliais glandulares com menor grau de atipia nuclear e atividade mitótica, e na classificação histopatológica, recebe a terminologia AIS (MCCLUGAGGE, 2003).

2.2 CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO DO CÂNCER CERVICAL INVASOR

O estadiamento do câncer cervical é baseado na avaliação clínica (exame pélvico-retal

digital bi-manual), que deve ser preferencialmente realizada sob anestesia geral. O exame foi concebido para avaliar a extensão do tumor para além do colo do útero, que estende-se para os paramétrios, o ligamentos útero-sacral, a parede lateral pélvica, a vagina e a bexiga e / ou do reto (MARANA et al., 2005).

A lesão invasora do câncer cervical recebe duas classificações paralelas que se complementam. A primeira é a categoria TNM (T= tamanho; N= linfonodo comprometido; M= metástase) estabelecida pela *União internacional contra o Câncer* (UICC); (SOBIN et al., 2010); e a segunda é classificação definida pela *Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia* (FIGO), que estabelece a classificação por estadio (SOBIN et al., 2010); (ANEXO A).

O sistema TNM é usado para descrever a extensão anatômica da doença e tem por base a avaliação de três categorias: T- a extensão do tumor primário, N- a ausência ou presença de metástases em linfonodos regionais, M- ausência ou presença de metástase a distancia. A numeração desses componentes indica a extensão da doença maligna. A classificação TNM pode ser clínica, quando baseada em achados clínicos; ou patológica quando baseada em achados do exame anatomopatológico. A classificação da FIGO tem por base o estadiamento. Esse estadiamento é classificado conforme os achados do TNM e as diferentes combinações dessa classificação são categorizados em estadios I, II, III, e IV (SOBIN et al., 2010).

2.3.DETECCÃO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CÂNCER CERVICAL

2.3.1. *Rastreo e diagnóstico do Câncer Cervical*

O exame de rastreo envolve a coleta de células esfoliadas da cérvix uterina, e o exame microscópico dessas células após sua fixação, foi introduzido por Papanicolaou e Babes em 1920. Caracteriza-se por ser um exame simples, rápido e eficaz, e que atualmente é usado na prevenção do desenvolvimento do câncer cervical por meio da identificação das lesões precursoras do câncer cervical. Até meados de 1998, o exame tinha uma classificação mais simples sobre os achados, sendo classificadas como: classe I (ausência de células atípicas ou anormais), II (citologia atípica, mas sem evidências de malignidade), III (citologia sugestiva, mas não conclusiva de malignidade), IV (citologia fortemente sugestiva de malignidade) e V (citologia conclusiva de malignidade). Em meados da década de 1988, com o avanço do conhecimento sobre o papel do HPV na patogenicidade do câncer cervical, foi necessária a introdução de novas terminologias para os achados do exame colpocitológico do exame de rastreo (IARC, 2005).

Em 2001 essa classificação sofreu alterações, incorporando vários conceitos onde o diagnóstico do exame citopatológico deve ser diferenciado para células escamosas e glandulares; inclusão do diagnóstico citomorfológico sugestivo da infecção pelo HPV, dividindo-se em lesões intra-epiteliais de baixo e alto graus, ressaltando a possibilidade de evolução para neoplasia invasora; além da introdução da análise da qualidade do esfregaço. Nas descrições das “atípias celulares” observa-se a substituição da descrição ASCUS (Atípias Celulares Escamosas de Significado Indeterminado) e AGUS (Atípias Glandulares de Significado Indeterminado) por um diagnóstico por extenso. No caso das células escamosas, especifica-se a presença de uma NIC I (displasia leve), NIC II (moderadas displasias) e NIC III (displasia grave, carcinoma *in situ*) que representam os níveis onde há as expressões dos genes do HPV em que os genomas se replicam, ou carcinoma epidermóide invasor quando há o rompimento da camada basal e o comprometimento dos tecidos subjacentes. No caso das células glandulares, o adenocarcinoma, *in situ*, ou invasor, ocorre quando as glândulas do epitélio normal são parcialmente ou totalmente substituídas por um epitélio glandular maligno (BETHESDA SYSTEM, 2001); (ANEXO B). Em geral, mulheres com achados do exame colpocitológico anormais são encaminhadas para avaliação colposcópica, conforme a referência. Passa-se então a uma confirmação histológica por biópsia e encaminhamento ao tratamento indicado (MS/INCA, 2011).

A história de rastreio e prevenção do câncer cervical no Brasil, até meados da década de 90, foi caracterizada por atuações isoladas e pontuais. Em 1997 iniciou-se um projeto piloto, em 06 capitais brasileiras, com o programa Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero, onde mulheres entre 35 a 49 anos foram convidadas a comparecer à Unidade de Saúde mais próxima de suas residências e realizar o exame colpocitológico. Nesse período, foram também desenvolvidos protocolos para padronização da coleta de material, seguimento dessa paciente e as condutas diante de cada alteração do exame colpocitológico. Em 1998 foi desenvolvida a primeira fase de intensificação do programa, com ações para reestruturação da rede assistencial e monitoramento de ações, mobilização e captação de mulheres, nas três esferas de governo. Nesse período foi criado também o Sistema de Informação do Câncer do Colo de Útero (SISCOLO) para o gerenciamento das informações (MS/ INCA, 2011; MS/Programa Viva Mulher, 2002).

Atualmente, o Ministério da Saúde recomenda a realização do exame colpocitológico com intervalo de três anos, após dois exames negativos com intervalo anual. O início da coleta deve ser aos 25 anos de idade para as mulheres que já iniciaram atividade sexual. Esse exame deve seguir até os 64 anos e serem interrompidos quando, após essa idade, as mulheres

já tiverem pelo menos dois exames negativos consecutivos nos últimos cinco anos. Para mulheres com mais de 64 anos e que nunca realizaram o exame citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalos de um a três anos. Se ambos forem negativos essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais (MS/INCA, 2011).

A condução do tratamento da alteração colpocitológica deverá seguir um fluxo conforme os resultados observados. 1- Para um exame que apresenta Atipias de significado Indeterminado em células escamosas (ASCUS) ou lesão de baixo grau (LSIL), a conduta é a repetição do exame com intervalo de seis meses, e se o resultado de um dos próximos dois exames consecutivos apresentar a mesma alteração segue-se à colposcopia, e ainda se a colposcopia apresentar alterações realiza-se a biópsia. Caso o resultado histopatológico mostre NIC ou câncer realiza-se o tratamento recomendado (**item 5 e 6**). 2- Em casos de exames com alterações que apresente Atipias de significado Indeterminado em células escamosas não podendo excluir lesão de alto grau (ASC-H) realiza-se a colposcopia. Caso a citologia mantenha o mesmo diagnóstico ou mais grave, é recomendável a Exérese da Zona de Transformação (EZT). Na presença de alterações colposcópicas, faz-se a biópsia. Confirmando a presença de NIC II, III ou câncer, deverá ser seguida recomendação específica para esses diagnósticos. 3- Quando o exame colpocitológico apresentar Atipias de significado indeterminado em células glandulares (AGC), encaminha-se à colposcopia com avaliação endometrial, em casos de alterações faz-se a biópsia. Se o resultado for compatível com Adenocarcinoma *in situ* (AIS) segue-se a conduta específica. Nos casos de NIC II ou III, segue-se o tratamento indicado (item 5 e 6). Se a citologia realizada no momento da colposcopia mantiver o diagnóstico de ACG recomenda-se a conização do colo. 4- Com o resultado do citopatológico apresentando Atipias de origem indefinida, recomenda-se uma avaliação colposcópica e investigação de endométrio e anexos. Em caso de achados sugestivos de NIC II ou mais grave segue-se a recomendação específica (item 5 e 6). 5- Para o diagnóstico de Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) faz-se novo exame colpocitológico, em caso de repetição do resultado encaminhar a paciente para colposcopia. Com alterações no colo de útero apresentado pela colposcopia, segue-se a biópsia. Se o histopatológico apresentar NIC I repetir o exame de preventivo semestralmente. Em casos de NIC II ou mais grave segue-se a conduta específica. 6- Quando o diagnóstico apresenta uma Lesão intraepitelial escamosa de alto grau (HSIL), realiza-se a colposcopia, mantendo-se esse resultado com lesão restrita ao colo, a conduta é a EZT, se a lesão estende-se para a vagina avalia-se a necessidade da biópsia; se a histopatologia apresentar NIC II ou III realiza-se uma excisão da lesão (EZT ou conização), se o resultado sugerir microinvasão encaminha-se a

paciente para a Unidade Terciária. 7- Com o diagnóstico de HSIL não podendo excluir microinvasão ou carcinoma epidermóide invasor, a recomendação é encaminhar a paciente para colposcopia. No caso de um adenocarcinoma e a colposcopia apresentar lesão, a biópsia deve ser realizada apenas para excluir invasão; caso não tenha lesão realiza-se uma conização, e quando confirmar invasão encaminha-se para um o tratamento na Instituição de Referência. Em casos de carcinoma epidermóide escamoso em que a colposcopia for satisfatória ou insatisfatória e não mostra lesão, a conduta é a biópsia; Se o resultado da biópsia for de carcinoma invasor, a paciente deverá ser encaminhada para um Centro de Alta Complexidade. Se o resultado da biópsia não confirmar carcinoma invasor, realizar conização desde que não haja indícios clínicos de invasão, pois nesta última situação a paciente é encaminhada um Centro de Alta Complexidade (MS/INCA, 2011).

Fuxogramas de recomendações para condutas frente às pacientes com lesões de alto grau e com adenocarcinoma *in situ*/invasor (ANEXO C)

2.3.2. Tratamento do Câncer Cervical

Os tratamentos para câncer cervical podem ser classificados em cirúrgicos e não cirúrgicos. Os tratamentos cirúrgicos incluem a conização à frio, a laser e a histerectomia. E os tratamentos não cirúrgicos incluem a radioterapia externa e interna (braquiterapia) e radioterapia combinada com quimioterapia (COELHO et al., 2008).

Na abordagem cirúrgica, nas mulheres com resultado de neoplasia microinvasiva com margens livres e sem comprometimento linfovascular (estádio IA1), indica-se a cirurgia conservadora com conização ou histerectomia simples com ou sem salpingooforectomia e linfadenectomia pélvica; No estágio IA2, conização ou traquelectomia radical ou histerectomia radical modificada com linfadenectomia pélvica; realiza-se radioterapia adjuvante em casos de margens comprometidas com presença de nódulos positivos; As pacientes com neoplasias no estágio IB1 e IIA podem ser tratadas com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica, em caso de invasão linfovascular com margens comprometidas e presença de nódulos positivos realiza-se radioterapia adjuvante com braquiterapia. Nos estádios IB2 e IIB e IIIB o tratamento recomendado é a radioterapia concomitante com quimioterapia, combinada ou não com braquiterapia. A escolha dos tratamentos descritos deve basear-se na idade da paciente, na sua condição clínica e na presença de fatores prognósticos. O tratamento de escolha para os estádios IIB, IIIA e IIIB é a radioterapia externa combinada e a braquiterapia (COLOMBO et al., 2012, DELANEY et al., 2004; CARMO e LUIZ, 2010; FILHO, 2009).

A principal terapia para o câncer cervical em estadiamento precoce é a cirurgia, variando desde a histerectomia simples (vaginal ou abdominal) até a histerectomia radical (retirada de útero e anexos, associados ao esvaziamento pélvico e paraórtico) associados ou não à radioterapia (COLOMBO et al, 2012)

Apesar de muitos estudos terem apontado a superioridade da radioterapia como a principal abordagem para o tratamento do câncer cervical avançado (DELANEY et al., 2004), mais recentemente na história do tratamento desta neoplasia tem sido observado que a quimioterapia com platina tem um importante papel na sensibilização da célula neoplásica para que a radiação possa atingir seu efeito máximo. A quimioirradiação, comparada à radioterapia externa, está associada a um aumento na sobrevida em cinco anos de 7% no estágio IIB e 3% no estágio IIIA (DELANEY et al., 2004; CARMO e LUIZ, 2010; FILHO, 2009). No entanto, para que este tratamento seja realmente eficaz, o intervalo de tempo entre a quimioterapia e a radioterapia externa, e entre esta última e a braquiterapia (radioterapia interna) precisam ser rigorosamente respeitados (VALE et al., 2010; SORBE et al., 2009).

2.4. HISTÓRICO DE RASTREIO PRÉVIO EM MULHERES COM CÂNCER DO COLO DE ÚTERO

Estudos internacionais têm mostrado uma alta cobertura do exame de preventivo em contraste com o aumento nas taxas de incidência e mortalidade de câncer do colo de útero.

Um estudo realizado no Nepal em 2014 mostrou que a cobertura do exame preventivo em mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero foi de 21,8%. Os autores sugerem que isto poderia explicar as altas taxa de incidência (32/100.000 mulheres) e de mortalidade (18/100.000 mulheres) neste país (GYENWALI et al.,2014). Em Manitoba (Canadá), um estudo caso-controle, observou que 63% das mulheres diagnosticadas com câncer do colo de útero haviam realizado pelo menos um exame colpocitológico nos últimos 5 anos, porém apenas 15% dos casos foram classificados em estágio precoce (IA) (DECKER et al., 2009).

Apesar de alguns países em desenvolvimento apresentarem baixas coberturas do exame colpocitológico, no Brasil, porém, a relação entre a cobertura do exame preventivo e as taxas de incidência e mortalidade pode variar de acordo com as regiões. Um estudo transversal de base populacional, conduzido no Acre mostrou que existe uma cobertura de 85,3% do exame colpocitológico em mulheres entre 25 a 59 anos em 2008 (BORGES et al., 2012, MS/DAB 2013). No entanto, a taxa de incidência foi de 41,3/100.000 mulheres no período de 2007 a 2009, e a taxa de mortalidade foi de 11/100.000 mulheres no período de 1994 a 2000 (NAKASHIMA et al., 2012; NAKASHIMA et al., 2011). Em um estudo de caso-

controle realizado em Nova Iguaçu/Rio de Janeiro, foi observada uma cobertura do exame colpocitológico de 72,4% nas mulheres diagnosticadas com câncer do colo de útero (NASCIMENTO et al., 2012). No entanto, as taxas de incidência e mortalidade por esta neoplasia foram respectivamente 23/100.000 mulheres e 7/100.000 mulheres no ano de 2012 (MS/DAB 2013).

Assim, os estudos têm mostrado que a cobertura do exame colpocitológico próxima ao ideal em mulheres diagnosticadas com câncer cervical, não tem sido suficiente para minimizar o elevado percentual de mulheres diagnosticadas em estadiamento tardio. Um estudo conduzido em Danish (Dinamarca) mostrou que 20% das mulheres atendidas em um Centro de Referência foram classificadas nos estádios III e IV (IBFELT et al., 2013). No Brasil, um estudo realizado no Rio de Janeiro, observou que 68,3% das mulheres atendidas numa Instituição de Referência, foram diagnosticadas no estadiamento avançado (II e III) (CARMO e LUIZ, 2010). Desta forma, essas disparidades da relação cobertura do exame de rastreio versus a taxa de incidência, mortalidade, e o estadiamento ao diagnóstico, poderiam estar associadas à má qualidade da coleta e da leitura das lâminas, aos atrasos nos tempos entre o exame colpocitológico alterado e os acompanhamentos subsequentes: colposcopia, biópsia e tratamento (ÁZARA et al., 2013; DECKER et al., 2009)

O quadro 1 apresenta a prevalência do exame de rastreio em mulheres diagnosticadas com câncer do colo de útero. E o quadro 2 relaciona os estudos que apresentaram altos índices de coberturas de rastreamento prévio em mulheres na população geral.

Quadro 1 - Estudos que avaliaram a prevalência de exame colpocitológico em *mulheres diagnosticadas com Câncer Cervical*

Autor/P aís/Ano	Período	Tipo de Estudo	População	N	Variável de rastreo estudadas	Resultados
Nascimento et al. Brasil, 2012	2007- 2010	Caso- Controle	Hospital Geral de Nova Iguaçu-RJ	148	- Exame colpocitológico alguma vez na vida História recente de realização do colpocitológico: - Dentro de 36 meses - Nenhum exame - 1 a 2 exames - 3 a 5 exames	89,5% 72,4% 27,6% 57,2% 15,1%
Decker et al. Canadá, 2009	1989- 2001	Caso- Controle	Manitoba Cancer Registry and Manitoba health Insurance Plan Registration	666	Realização de exame de preventivo no intervalo de 5 anos antes do diagnóstico	46,4%
Rama et al. Brasil, 2007	2002- 2003	Transver sal	03 Centros Brasileiros - Latin American Screening Study	5485	Realização de exame de preventivo prévio Realização de exame de preventivo entre 13 a 36 meses: - Normal/cervicite - Nic 1 - NIC 2 - NIC 3/ carcinoma	92,1% 30,2% 38,2% 15,4% 21,4%
Stuart et al. Canadá, 1997	1990- 1991	Descritiv o de base populaci onal	Alberta Registry Cancer	246	Realização de exame de preventivo 3 anos antes do diagnóstico - até 49 anos - \geq 50 anos	69,9% 80,6% 50,0%

Fonte: A autora

Quadro 2 – Estudos que avaliaram a prevalência de exame colpocitológico em mulheres de População Geral

Autor/País/ Ano	Período	Tipo de Estudo	População	N	Variável de rastreamento estudadas	Resultados
Borges et al. Brasil, 2012	2010- 2011	Transversal de base populacional	Inquérito de Saúde e Nutrição de Crianças e Adultos de Rio Branco-Acre	772	Mulheres de 18-69 anos: - Realização do exame colpocitológico nos últimos 36 meses - Realização de exame colpocitológico por motivo de rotina - Frequência anual de realização do exame colpocitológico	75,3% 84,7% 61,7%
Martins et al. Brasil, 2009	2002	Transversal de base populacional	02 Capitais Brasileiras (Rio de Janeiro e Fortaleza)	1747	Realizou o exame colpocitológico nos últimos 3 anos - 25 a 34 anos - 35 a 49 anos - 50 a 59 anos	Fortaleza RJ 80,6% 84,3% 83,4% 85,7% 75,4% 78,2%
Brischiliari et al. Brasil, 2012	2000	Base Populacional	Mulheres residentes em Maringá, Paraná- Brasil (IBGE)	456	Realização de exame colpocitológico	84,5% - 45-69 anos
Albuquerque et al. Brasil, 2009	2005- 2006	Transversal de base populacional	Pesquisa Mundial de Saúde: Atenção Básica - Pernambuco	640	Realização de exame colpocitológico nos últimos 3 anos: - 25- 39 anos - 40 – 59 anos	67,3% 64,6%

Fonte: A autora

2.5. INTERVALO DE TEMPO ENTRE O RASTREIO E O DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO

Muitos estudos examinaram o efeito do atraso nos mais diversos intervalos de tempo no atendimento do câncer cervical, e foi observado que os tempos de espera para os atendimentos podem acontecer em vários momentos desse processo. É possível destacar dois momentos em que a demora no atendimento pode repercutir na situação futura dos pacientes. O primeiro é o período até o diagnóstico da neoplasia (intervalo de tempo até o diagnóstico), e segundo é o período entre o diagnóstico e o início do tratamento (intervalo de tempo do diagnóstico ao tratamento); (DECKER et al., 2009; CHOAN et al., 2004; BENK et al., 2005).

Os intervalos para o diagnóstico podem ser distribuídos em diferentes momentos, que dependerá da referência de cada país ou local de atendimento. Um estudo conduzido na Dinamarca apresentou os seguintes intervalos de atendimentos onde esses atrasos podem ocorrer: 1) o tempo entre data do primeiro sintoma relacionado ao câncer ou citologia alterada e a data de consulta com um clínico geral; 2) o intervalo de tempo entre a data de consulta com um clínico geral e o encaminhamento ao ginecologista ou Hospital Geral; e 3) o período entre a consulta com o ginecologista ou hospital geral e o primeiro atendimento num centro de referência para câncer (ROBINSON et al., 2009). No Brasil, esses intervalos podem ser classificados em geral da seguinte forma: intervalo entre alterações do colpocitológico e a colposcopia na Unidade secundária; o intervalo entre a colposcopia e/ou biópsia pelo ginecologista na Unidade secundária; e encaminhamento à Unidade de Referência para o tratamento do Câncer (BORGES et al., 2012; MARTINS et al., 2009).

Os principais efeitos decorrentes do atraso no diagnóstico do câncer cervical podem ser observados no estadiamento avançado da neoplasia em que essas mulheres chegam à Unidade de Tratamento, que refletem também na queda da sobrevida global dessas mulheres (BERRAHO et al., 2012; CHOAN et al., 2004, NAKAGAWA et al., 2011). No Brasil, Nakagawa e colaboradores (2011) em um estudo de coorte realizado no Mato Grosso observaram que 25,5% das pacientes com diagnóstico de câncer cervical atendidas numa Unidade Secundária ou Terciária, apresentaram estadio IV e apresentaram uma sobrevida global em 5 anos de 28,6%. No Rio de Janeiro (Brasil), a análise da distribuição da frequência do estadiamento no momento do diagnóstico, revelou que a distribuição percentual de casos de câncer cervical diagnosticados em estadios avançados (estadios III e IV) sofreu uma redução de 11% na frequência entre

1995 (58,7%) e 2002 (46,8%). Apesar desse declínio os valores ainda são considerados muito superiores aos encontrados em países desenvolvidos (THULER e MENDONÇA, 2005). Um estudo retrospectivo conduzido em Ontário (Canadá), observou que das mulheres atendidas num Centro de Referência, na análise do intervalo entre a data da biópsia e início do tratamento, 44% foram classificadas com estadiamento IIB. (CHOAN et al., 2004).

Atualmente ainda não existe consenso em relação ao ponto de corte a partir do qual se possa considerar que esteja acontecendo um atraso no diagnóstico, assim o tempo de espera até o diagnóstico que terá um efeito na mudança do estadiamento ou na sobrevida dependerá de cada estudo nos diferentes países. Em um estudo transversal desenvolvido na Dinamarca por Robinson e colaboradores (2009), foi observado que o intervalo de tempo médio de espera total até o diagnóstico de câncer cervical foi de 99 dias, porém 10% das pacientes apresentaram um tempo de espera = 430 dias. O intervalo de tempo entre a data do primeiro sintoma de câncer e da primeira consulta com o clínico geral foi de até 152 dias para 90% das mulheres atendidas. Do espaço entre a consulta com o clínico geral e o ginecologista, o intervalo foi de até 60 dias para 90% das mulheres atendidas. E entre a consulta com o ginecologista e o primeiro exame no centro de referência, o tempo médio de espera foi de 61 dias.

Os estudos tem mostrado que o tempo de espera no diagnóstico pode levar a um avanço do estadiamento ao diagnóstico, que tem implicações na sobrevida. Em 2014 foi realizado um estudo transversal no Nepal, com o objetivo de avaliar o tempo de espera no diagnóstico do câncer cervical. Os autores observaram que o número médio de consultas de pré-diagnóstico dos pacientes em centro de diagnóstico de câncer do colo do útero foi de 2,65 consultas. Após o estadiamento clínico do câncer cervical verificou-se que apenas 19,1% dos pacientes foram diagnosticados em estágio inicial (IIA, IB1 e IB2), enquanto as demais 80,9% estavam em fase avançada (IIB, IIIA, IIIB e IVA).

Além disso, os autores observaram que os fatores associados a esse atraso no diagnóstico foram baixo nível educacional, baixo status socioeconômico, idade mais avançada, estado civil casada e múltiparas (GYENWALI et al., 2014). Dentre os fatores associados às pacientes, um estudo realizado em Nova Iguaçu/RJ, apontou que os fatores que dificultam o acesso ao exame colpocitológico, destacam-se a dificuldade de agendamento do preventivo, medo relacionado ao resultado do exame, medo relacionado ao profissional, vergonha do examinador e esquecimento da data do exame (RAFAEL et al., 2010). E os fatores relacionados ao serviço de saúde, destacam-se a má qualidade das

lâminas citopatológicas, deficiência na leitura dessas lâminas, deficiência de profissionais nos serviços, às faltas dos profissionais aos serviços de saúde, deficiência ou pequeno número de aparelhos colposcópicos nos serviços e incapacidade dos profissionais em manipular o aparelho colposcópico.

2.6. TEMPO DE ESPERA ENTRE O DIAGNÓSTICO E INÍCIO DO TRATAMENTO DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO

Após o diagnóstico da neoplasia, a paciente pode enfrentar os atrasos que estão ligados ao tratamento, que incluem os tempos de espera entre a primeira consulta com o especialista (ginecologista oncológico) até o início de algum tratamento. Assim, o tempo de espera para o início do tratamento de pacientes com câncer de colo do útero constitui um dos aspectos de discussão acadêmica, além de ser motivo de preocupação política no sentido de se estabelecer datas limites para o início de tratamento.

Embora também não haja consenso a respeito do que seria considerado atraso no tratamento do câncer cervical, o Serviço Nacional de Saúde (National Health Service – NHS, 2010) do Reino Unido, publicou uma orientação sobre o tempo ideal de espera para o tratamento desta neoplasia. De acordo com esta recomendação, os tempos máximos de espera para o tratamento do câncer cervical deveriam seguir os critérios no quadro 3, abaixo.

Quadro 3 – Intervalos de tempo no atendimento e tratamento de pacientes diagnosticadas com câncer cervical recomendado pela NHS/UK .

Intervalos de Atendimentos	Tempo de espera (em dias)
Consulta com clínico geral até primeira consulta com especialista	14
Consulta com clínico geral até o início do tratamento	62
Encaminhamento ao serviço de rastreamento até o início do tratamento	62
Decisão de tratar até o Início do tratamento	31

No entanto, mesmo nos países desenvolvidos, onde o período de espera para início do tratamento aproxima-se do tempo ideal, observa-se um aumento desse intervalo ao longo dos anos. Em um estudo realizado em uma coorte hospitalar de Ontário, foi observado um período médio de espera entre a biópsia do câncer cervical e a primeira radioterapia

de 27,2 dias (MACKILLOP et al., 1994). Porém um estudo mais recente de base populacional também desenvolvido em Ontário observou um tempo médio de 39 dias (BENK *et al.*, 2005).

Em outro estudo de base populacional conduzido no Sudeste da Inglaterra foi observado que a média no tempo de espera para início da radioterapia passou de 45 dias, em 1992, para 76 dias em 2001 (ROBINSON et al., 2005). Coles e colaboradores conduziram três estudos transversais no Reino Unido e observaram que as medianas dos tempos de espera para início da radioterapia nos anos de 1996, 1998 e 2001, foram de 14, 18 e 35 dias respectivamente indicando um aumento do tempo de espera no decorrer dos anos para o tratamento do câncer cervical (COLES et al., 2002). De acordo com os autores, embora um total de 58% dos centros de referências tivessem apresentado menos de 2 semanas de espera para o início da radioterapia em 1996, este percentual caiu para 21% em 2001, aumentando a quantidade de pacientes que aguardaram por mais tempo. Além disso, foi observado que em 1996 apenas 4% dos centros apresentavam um tempo de espera de 6-8 semanas, enquanto em 2001 este percentual subiu para 14% (COLES et al., 2002).

Considerando que a sobrevida em 5 anos cai drasticamente em função do estadiamento, de modo que as mulheres nos estádios 0 - I apresentam sobrevida de 93% a 80%, enquanto que aquelas com estadiamento II e III variam de 63% a 35%, e as mulheres nos estádios IV variam de 32% a 15% (ACS, 1999), o tempo decorrido entre o diagnóstico por biópsia e o tratamento cirúrgico, constitui um fator a ser observado, principalmente para os estádios iniciais (0 – I), já que para os estádios tardios (II e III) a principal abordagem é o tratamento radioterápico (FILHO, 2009).

A literatura mostra que a duração da radioterapia é um fator prognóstico independente para a sobrevida global, sobrevida livre de doença e controle local da doença (GRIGIENE et al., 2007). Assim, a espera prolongada para o início da radioterapia pode ter um impacto negativo na sobrevida global e específica da doença (CHOAN et al., 2004). No Brasil, são poucos os estudos que avaliaram o efeito do atraso do tratamento na sobrevida. Um estudo, realizado no Rio de Janeiro, revelou uma queda na sobrevida à medida que os estádios avançam. A mediana de tempo para sobrevida encontrada foram 5,4 anos nos estádios II, 1,8 anos nos estádios III e 0,9 anos nos estádios IV. Quando comparada com países desenvolvidos, esta redução na mediana poderia ser atribuída ao atraso no tratamento (radioterapia associada à quimioterapia – tratamento padrão) levando a um pior prognóstico para os casos avançados (85%, 51% e

24% para os estádios I, II e III, respectivamente); (CARMO e LUIZ, 2010). Um estudo retrospectivo, desenvolvido em Vitória (Espírito Santo), mostrou que das pacientes atendidas num Centro de Referência, a mediana do tempo de sobrevivência, em meses, para cada estágio foram I - 114,7 meses, II – 88,7 meses, III – 69,1 meses e IV – 23,7 meses (MASCARELLO et al., 2013).

Quanto aos intervalos de tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento, as evidências sugerem que eles variam conforme o objetivo de cada estudo. Em Auckland, Nova Zelândia, a média de tempo desde o encaminhamento do paciente até o início do tratamento, para os estádios IB1 a IVA, atendidos no serviço de Auckland Regional Câncer, foi de 97 dias (CAPELLE et al, 2010). Um estudo de coorte retrospectiva conduzido para avaliar o tempo de espera desde o diagnóstico ao início do tratamento radioterápico, observou que o tratamento foi iniciado no prazo de 5 semanas da consulta oncológica para radioterapia em 90% das pacientes (CHOAN et al, 2005).

No Brasil, os estudos que mostram o efeito dos atrasos do início do tratamento de câncer cervical são escassos. Um Relatório de Auditoria Operacional, realizado pelo Tribunal de Contas da União em 2011, apresenta um conjunto de problemas mais comuns relacionados ao início do tratamento de câncer, baseado em respostas de médicos oncologistas de várias instituições no Brasil. O tempo de espera para a realização de procedimentos cirúrgicos foi classificado como demorado ou excessivamente demorado por 86,8% destes profissionais entrevistados, e 74,2% dos mesmos, avaliaram da mesma forma esse intervalo para iniciar a radioterapia. As associações de apoio a pacientes com câncer também foram incluídas neste relatório e 90,9% apontaram a demora na realização de exames para diagnóstico como o maior fator que dificultava o acesso dos pacientes à atenção oncológica e 56,8% relataram a demora do início dos tratamentos como problema importante (TCU, 2011).

Mesmo com tantas dificuldades em se estabelecer esse período limite para o tratamento dos pacientes com câncer, a portaria nº 876 de Maio de 2013 entrou em vigor, em cumprimento à Lei nº 12.732 de Novembro de 2012, no sentido de estabelecer limites de tempo para o início de tratamento para o câncer nas Instituições Públicas de referência. O prazo determinado por essa lei é de 60 dias para iniciar o tratamento de pacientes diagnosticados com neoplasia maligna, e considera como tratamento a realização de terapia cirúrgica, radioterápica ou quimioterápica. Apesar da existência da Lei que determina tal procedimento (MS, Portaria N°876/ 16/05/2013), não há uma supervisão desses atendimentos e cada Instituição de Saúde estabelece seus intervalos de espera para

tais procedimentos.

Desta forma, os estudos têm sugerido que existe uma urgente necessidade de se introduzir um sistema de triagem priorizando pacientes que sofrerão mais efeitos negativos do longo do tempo de espera (COLES et al., 2002). O quadro 4 mostra o resumo dos estudos que avaliaram os tempos de espera para o diagnóstico e o tratamento do câncer cervical.

Quadro 4 – Estudos que avaliaram os diferentes tempos de espera até o diagnóstico do câncer cervical e/ou até o tratamento

Autor/País/Ano	Período	Tipo de estudo	População	N	Variáveis de espera estudadas	Resultados
Mackillop et al. Canada, 1994	1982 - 1991	Descritivo de base hospitalar	8 Centros Regionais de Ontário	2443	- Tempo entre diagnóstico – radioterapia (T total) - Tempo entre diagnóstico - consulta/referência (t ₁) - Tempo entre consulta/referência – consulta (t ₂) - Tempo entre Consulta e Início Radioterapia (t ₃)	27,2 +1,0 dia 14 dias 14 dias 14 dias
Macia et al. Espanha, 2012	1992 - 2006	Descritivo de base hospitalar	Registro de câncer de base hospitalar	510	- Tempo entre diagnóstico clínico – tratamento (t ₁) - Tempo entre diagnóstico patológico-tratamento (t ₂) - Diferença em percentual entre t ₁ e t ₂ (casos com tratamento iniciado = 30 dias)	97 dias 47 dias 18,1%
Benk et al. Canadá, 2005	2001 - 2001	Descritivo de Base populacional	8 Centros Regionais de Ontário	199	- Tempo entre biópsia e primeira consulta (t ₁) - Tempo entre simulação de RXT e primeira RXT (t ₂) - Tempo total entre t ₁ e t ₂	16 dias 11 dias 5,7 semanas
Gyenwali et al. Nepal, 2014	2012	Descritivo Transversal	02 Hospitais de Câncer do Nepal	110	- Tempo entre primeiros sintomas e primeira consulta - Tempo entre a primeira consulta e referência - Tempo entre encaminhamento à referência e primeira consulta na referência	> 60 dias: 51,2% em < 50 anos; e 60,1% > 50 anos > 7dias 97,6% em < 50 anos; e 85,5% > 50 anos > 7dias 34,1% em < 50 anos; e 34,4% > 50 anos

					- Tempo entre os primeiros sintomas e a confirmação diagnóstica	> 90dias 70,7% em < 50 anos e 81,2% > 50 anos
Choan et al. Canadá, 2004	1991 - 2001	Coorte Retrospectiva	Centro Regional de Câncer de Otawa	195	- Tempo entre diagnóstico por biópsia e início da RXT - Tempo entre Consulta sob anestesia e início da RXT - Tempo entre simulação da RXT e início da RXT	> 14 dias (64%) = 14 dias (40%) = 14 dias (89%)

Fonte: A autora

3. JUSTIFICATIVA

No Brasil ainda existe um elevado percentual de mulheres que são diagnosticadas em estadiamento avançado de câncer do colo do útero, apesar de manterem uma história prévia de realização de exames de prevenção. Essa situação pode ser resultado de diversos fatores dentre os quais se destacam: elevado diagnóstico tardio dessa neoplasia; falta de acurácia nos exames realizados, com base na qualidade da coleta e análise da lâmina do exame colpocitológico, bem como ao tempo de espera para os encaminhamentos e/ou no fluxo de atendimento das mulheres com exames alterados.

Se por um lado o histórico de prevenção do câncer cervical afeta o diagnóstico e o grau do estadiamento da doença, por outro lado as evidências científicas mostram que tanto o estadiamento quanto o tempo decorrido entre o diagnóstico, o início e o término do tratamento podem interferir na resposta ao tratamento e sobrevida das mulheres diagnosticadas com câncer cervical. Assim, a elevada proporção de mulheres diagnosticadas tardiamente e o atraso no início do tratamento, são questões com destaque na saúde pública e que necessitam de atenção especial.

Portanto, estudos que avaliem o efeito do histórico de prevenção e detecção precoce do câncer de colo uterino e os fatores associados aos atrasos no tratamento radioterápico das mulheres com este câncer em estadiamento avançado assumem grande relevância, porque podem contribuir tanto para a avaliação da qualidade e eficiência do padrão de rastreamento do câncer cervical, quanto para a avaliação da qualidade da assistência prestada às mulheres diagnosticada com essa neoplasia em nosso meio.

Assim, o presente estudo pretende estudar dois momentos de mulheres diagnosticadas com câncer cervical, desde o rastreamento até o diagnóstico na Instituição de Referência e do diagnóstico até o tratamento final do câncer do colo de útero, conforme os objetivos a seguir.

4. OBJETIVOS

4.1. GERAL

4.1.1. Avaliar os tempos de espera no tratamento prescrito segundo os fatores sociodemográficos, ambientais e clínicos, e os seus efeitos na sobrevida de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer do colo de útero nos anos de 2012 a 2014.

4.2. ESPECÍFICOS

4.2.1. Caracterizar o perfil da coorte de mulheres diagnosticadas com câncer do colo de útero e admitidas no INCa, quanto aos fatores sociodemográficas, história clínica, características do tumor e de tratamento;

4.2.2. Caracterizar o tempo de espera das mulheres com diagnóstico de câncer do colo de útero para serem atendidas no INCa, segundo os fatores, sociodemográficas, história clínica, características do tumor e de tratamento

4.2.3. Determinar o atraso entre o diagnóstico e início do tratamento no INCa (cirúrgico, radioterápico e quimioterápico), e fatores associados.

4.2.4. Caracterizar o tempo de espera entre início e o término do tratamento proposto em mulheres com câncer cervical atendidas no INCa, segundo os fatores, sociodemográficas, história clínica, características do tumor e de tratamento

4.2.5. Determinar os atrasos do tratamento radioterápico quanto aos intervalos de tempo entre início da telerapia e o fim da braquiterapia, e o período de tempo entre o fim da teleterapia e início da braquiterapia.

4.2.6 Estimar o efeito dos tempos de espera para o manejo terapêutico na sobrevida em 36 meses da coorte de mulheres diagnosticadas com câncer cervical em 2012 no HC-II/INCa.

5- MATERIAL E METODOS

Os objetivos desta dissertação foram alcançados a partir de um estudo de coleta retrospectiva da coorte de mulheres com diagnóstico de câncer cervical atendidas no INCA no período de julho de 2012 a outubro de 2014.

5.1. DELINEAMENTO

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de uma coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de colo de útero no INCa II, tendo como objetivo determinar a frequência de atrasos na conduta terapêutica especialmente o tratamento radioterápico, bem como dos fatores associados à estes atraso.

5.2. POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo é composta pelo universo dos casos de câncer de colo de útero primário (codificado como C53 pela Classificação Internacional de Doenças - CID-10), com confirmação histopatológica (os seguintes tipos histológicos: escamoso, adenoescamoso e adenocarcinoma) e que foram diagnosticados e tratados no Hospital do Câncer-II/INCa. A captação dos pacientes contempla o período de julho de 2012 a outubro de 2014 e tendo como início do seguimento a data da confirmação diagnóstica e o término do seguimento após 12 meses. O período de 12 meses de seguimento foi adotado por considerar que este seria o tempo máximo estimado para a conclusão da primeira fase do tratamento terapêutico (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). A finalização do seguimento das pacientes com entrada em outubro de 2014 foi concluída em outubro 2015. Com referência à sobrevida, foi considerado o tempo de seguimento de 36 meses, na subcoorte de mulheres incluídas no ano de 2012 (N=195). De acordo com as informações contidas no Registro Hospitalar de Câncer do INCA II, no período de julho de 2012 a outubro de 2014, foram matriculadas 1485 mulheres com câncer cervical no Hospital de Câncer-II do INCA. Dessas, 5 (0,33%) foram excluídas por não terem sido tratadas no INCA, 8 (0,53%) por não apresentarem tumores epiteliais, 35 (2,35%) por apresentarem neoplasias em outro sítio primário, 140 (9,42%) encaminhadas de outra instituição de saúde apenas para realizar braquiterapia, 185 (12,45%) apresentaram neoplasia intraepitelial cervical (NIC), 178 (48,35%) por apresentarem estadiamento IV. Assim, o total de pacientes elegíveis para o estudo foi de 934 pacientes. Dessas, 40 (4,28%) prontuários foram perdidos em função do roubo do carro de transporte. Assim, até o momento foram revisados 671 (71,84%) prontuários das pacientes elegíveis.

5.3. FONTE DE COLETA DE DADOS

As informações do presente estudo foi obtido através da base de dados do estudo matriz, intitulado “**O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em coortes do hospital de câncer-II/INCa**”, que está em andamento no HC-II/INCa. As bases de dados para a pesquisa original foram todos os sistemas de registro de dados hospitalares (prontuários médicos convencional e eletrônico, registro do laboratório de patologia, registros da radioterapia, registros da quimioterapia, registro cirúrgico e registro de óbitos). O estudo matriz obteve a relação de pacientes diagnosticadas com câncer cervical a partir do RHC/INCa, seguida da identificação das mulheres com caso primário de câncer de colo do útero, confirmadas histologicamente. Posteriormente procedeu-se a investigação do prontuário médico, dados laboratoriais e dados de referência de tratamento realizado no INCa e tratamento parcial referenciada em outra Instituição de Saúde (nos casos de tratamento radioterápico), e informações de retorno das pacientes agendadas para seguimento do tratamento no HC-II/INCa.

5.4. VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis dependentes do presente estudo foram classificadas em intervalos de tempos a seguir:

Bloco-1. **Tempos decorridos entre o diagnóstico e o tratamento**

- a) T_1 - Tempo transcorrido entre a data da biópsia (corresponde à data da execução do procedimento excisional de fragmento de tecido para a confirmação histopatológica do câncer do colo do útero) e a data do 1º atendimento no serviço de oncologia (referência
- b) T_2 - Tempo transcorrido entre a data da biópsia e a data do início do primeiro tratamento (corresponde a data da primeira sessão de radioterapia, ou data da cirurgia, ou data do tratamento combinado).
- c) T_3 - Tempo transcorrido entre a data da biópsia e a data final do tratamento indicado (em caso de cirurgia foi considerado a data da cirurgia indicada, e em caso de radioterapia data da última aplicação da radioterapia).

Bloco-2. **Tempos decorridos após o início do tratamento**

- d) T_4 – Tempo transcorrido entre a data do início do tratamento indicado e a data final do tratamento (em caso de aplicação de radioterapia é a data da última visita ao serviço de oncologia com uso de radioterapia considerada encerrada ou descontinuada).

e) T_5 – Tempo transcorrido entre o fim da radioterapia e início da braquiterapia (data da última sessão de teleterapia e a data da primeira sessão de braquiterapia).

f) T_6 - Tempo transcorrido entre o início da radioterapia e fim da braquiterapia (data da primeira sessão de teleterapia e a data da última sessão de braquiterapia).

Quadro 5 - Variáveis Dependentes

<i>Variáveis de desfecho</i>		
<i>Variáveis</i>	<i>Contínua</i>	<i>Estratos</i>
<i>T1: Tempo entre biópsia e primeiro atendimento na referência</i>	<i>Em dias</i>	<i>1) $\leq 30 / 31-60 / > 60$ 2) $\leq 30 / > 30$</i>
<i>T2: Tempo entre a biópsia e início do tratamento</i>	<i>Em dias</i>	<i>1) $\leq 60 / 61-90 / > 90$ 2) $\leq 60 \text{ dias} / > 60 \text{ dias}$</i>
<i>T3: Tempo entre biópsia e final do tratamento</i>	<i>Em dias</i>	<i>1) $\leq 120 / 121-200 / > 200$ 2) $\leq 200 / > 200$</i>
<i>T4: Tempo entre início do tratamento e final de tratamento</i>	<i>Em dias</i>	<i>1) $\leq 60 \text{ dias} / > 60 \text{ dias}$</i>
<i>T5: Tempo entre o fim da radioterapia e início da braquiterapia</i>	<i>Em dias</i>	<i>1) $< 14 / 15-30 / > 31$ 2) $\leq 30 / > 30$</i>
<i>T6: Tempo entre o início da radioterapia e fim da braquiterapia</i>	<i>Em dias</i>	<i>1) $\leq 56 / 57-90 / > 90$ 2) $\leq 90 \text{ dias} / > 90 \text{ dias}$</i>
<i>Óbito por Câncer Cervical</i>		<i>Sim\Não</i>
<i>Tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito</i>	<i>Em meses</i>	

Quadro 6 - Variáveis Independentes

<i>Variáveis Independentes</i>		
<i>Variável</i>	<i>Tipo de Variável</i>	<i>Estratos</i>
<i>Variáveis Sócio Econômicas</i>		
Idade	Catagórica	$\leq 40 \text{ anos}; > 40 \text{ anos}$
Local de Moradia	Catagórica	Rio de Janeiro (região metropolitana do Rio de Janeiro) Outras cidades (do RJ/ Outros Estados)
Situação conjugal	Catagórica	Com companheiro (casadas, união consensual) Sem companheiro (solteiras, viúvas ou separadas /divorciadas).

Cor de Pele	Categórica	Branca Não Branca (pardas, negras, indígenas)
Nível de escolaridade	Categórica	Nenhuma/Fundamental (nenhuma escolaridade ou escolaridade até o nível fundamental) Médio/Superior (nível médio ou nível superior)
Ocupação	Categórica	Sem renda (do lar sem renda/desempregada) Com renda nível fundamental (do lar com renda/domestica/diarista/aposentada/ocupação nível fundamental) Com renda nível médio e superior (ocupação nível medio e superior)
renda familiar mensal	Categórica Salário mínimo (SM)	$\leq 2 \text{ SM} / > 2 \text{ SM}$
Variáveis sexuais e reprodutivas	Tipo de Variável	Estratos
Idade a menarca	categórica	$\leq 12 \text{ anos} / > 12 \text{ anos}$
Idade da 1ª relação sexual	categórica	$\leq 16 \text{ anos} / > 16 \text{ anos}$
Gravidez	Dicotômica	Sim / Não
Idade da 1ª gestação	categórica	$< 15 \text{ anos} / 15 - 19 \text{ anos} / 20 - 25 \text{ nos} / > 25 \text{ anos}$
Paridade	categórica	$\leq 02 \text{ gestações} / > 02 \text{ gestações}$
Número de Filhos	categórica	$\leq 2 \text{ filhos} / > 2 \text{ filhos}$
Número de Partos Normais	categórica	0 / 1-3 / 4-6 / > 6
Número de Partos Cezários	categórica	0 / 1-3 / > 3
Aborto	Dicotômica	Sim / Não
Número de Aborto	categórica	$\leq 2 / > 2$

Número de Aborto espontâneo	categórica	1-2 / >2
Número de Parceiros	categórica	1-2 / 3-4 / >4
Número de Aborto provocado	categórica	1-2 / >2
Uso de pílula anticoncepcional	Dicotômica	Sim / Não
Motivo do uso de Pílula anticoncepcional	categórica	Evitar gravidez Regular ciclo menstrual; Outra
Tempo de uso da pílula anticoncepcional	categórica	< 36 meses/ 36 – 78 meses / 79 – 108 meses/ 109 – 180 meses; >180 meses
Menopausa	dicotômica	Sim / Não
Idade da Menopausa	Categórica	< 45 anos / 45 -55 anos / >55 anos
Preventivo	dicotômica	Sim / Não
Número de preventivos na vida	Categórica	1 / >1
Preventivo nos últimos 36 meses	dicotômica	Sim / Não
Número de preventivo nos últimos 36 meses	Categórica	1 ; 2 ; 3 ; > 3
Último preventivo alterado	dicotômica	Sim / Não
Resultado do último preventivo	Categórica	Sem alteração Com alguma alteração (<i>Ascus, Agus, NIC 1-3, CA insitu, CA invasor</i>)
Variáveis do Histórico de saúde anterior	Tipo Variável de	Estratos
Uso de tabaco	Categórica	Não

		Ex tabagista Atual
Uso de Álcool	Categórica	Não Ex alcoolista Atual
Possui Comorbidades	Dicotômica	Sim / Não
Tipo de Comorbidades	Categórica	Hipertensão arterial e/ou Diabetes Mellitus Outra
História Familiar de Câncer	Dicotômica	Sim / Não
Número da Familiar com Câncer	Categórica	1 ; 2 ; ≥ 3
Informações sobre o status vital do paciente	Tipo Variável de	Estratos
Óbito	Dicotômica	Sim / Não
Óbito por Câncer	Dicotômica	Sim / Não
Progressão de doença	Dicotômica	Sim / Não
Tipo da Progressão da doença	Categórica	Local Regional À distância
Recidiva	Dicotômica	Sim / Não
Tipo de Recidiva	Categórica	Local Regional À distância
História da doença atual e tratamento	Tipo Variável de	Estratos
Local do diagnóstico	Categórica	Externo ao INCa INCa
Colposcopia	Dicotômica	Sim / Não
Cirurgia de Alta Frequência (CAF)	Dicotômica	Sim / Não
Tipo Histológico	Categórica	Carcinoma epidermóide Adenocarcinoma / Adenoescamocarcinoma
Estadiamento clínico	Categórica	1 A – B; 2 A 2 B; 3A-B
Tratamento Realizado	Categórica	Cirurgia RXT/BQT/QT
Realização de Cirurgia	Dicotômica	Sim / Não
Tipo de cirurgia	Categórica	Ressecção Completa Ressecção Incompleta

		Exploratória, Sem Informação
Data da cirurgia	Dia, mês e ano	
Margens cirúrgicas	Categórica	Livre de tumor Comprometidas Não avaliável
Realização Radioterapia	Dicotômica	Sim / Não
Tipo de radioterapia	Dicotômica	Teleterapia Braquiterapia
Data da radioterapia (início e fim)	Dia, mês e ano	
Teleterapia	Dicotômica	Sim / Não
Data da teleterapia (início e fim)	Dia, mês e ano	
Braquiterapia	Dicotômica	Sim / Não
Data da braquiterapia (início e fim)	Dia, mês e ano	
Quimioterapia	Dicotômica	Sim / Não
Tipo de quimioterapia	Categórica	Adjuvante Neoadjuvante Curativa
Data da quimioterapia (início e fim)	Dia, mês e ano	
Informações sobre o status vital do paciente	Tipo de Variável	Estratos
Óbito	Dicotômica	Sim / Não
Óbito por Câncer	Dicotômica	Sim / Não
Progressão de doença	Dicotômica	Sim / Não
Tipo da Progressão da doença	Categórica	Local Regional À distância
Recidiva	Dicotômica	Sim / Não
Tipo de Recidiva	Categórica	Local Regional À distância

5.5. INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

O presente estudo contou com um instrumento de coleta de dados elaborado especialmente para este fim (APÊNDICE). Os dados foram extraídos dos prontuários por um único pesquisador, padronizando os critérios de coleta.

5.6. ANÁLISE DOS DADOS

A caracterização da coorte de estudo foi efetuada através das distribuições de frequência das variáveis categóricas, e das distribuições de tendência central e de dispersão das variáveis contínuas. A qualidade das variáveis coletadas foi observada admitindo um percentual de dados faltantes (missings) de até 10%. Em seguida foi realizado o teste de Kolmogorov Smirnov e Shapiro-Wilk visando avaliar a normalidade de distribuição das variáveis contínuas, considerando um grau de significância de 0,05. As diferenças entre as distribuições das variáveis categóricas foram avaliadas utilizando o teste do Qui Quadrado (X^2).

As razões de chances brutas (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% foram estimados usando o método de regressão logística. A significância estatística foi avaliada pela estatística de *Wald*. As variáveis que apresentaram um grau de significância de 0,20 na análise univariada, foram selecionadas para serem avaliadas na análise multivariada, utilizando a regressão logística múltipla, considerando um grau de significância de 5%. Assim, foi considerado um p-valor de entrada no modelo de 0,20 e um p-valor de saída do modelo de 0,05. Desta forma, o modelo final foi construído tanto com base no grau de significância da variável quando na plausibilidade da sua relação com o desfecho. Para avaliar o ajuste do modelo final foi realizado a análise de resíduos.

Na análise de sobrevida, realizada na sub-coorte de mulheres incluídas no estudo em 2012, foram consideradas *falha* as mulheres que foram a óbito em até 36 meses de seguimento; enquanto as mulheres que interromperam o seguimento no estudo por qualquer razão (mudança de estado, falta às consultas, óbito por outras causas que não câncer cervical, etc) foram censuradas na data da última consulta. Já as mulheres que terminaram o tempo de seguimento do estudo sem falhar, foram censuradas aos 36 meses. Assim, foram estimadas as probabilidades condicionais de óbito aos 36 meses, segundo os tempos de espera para o atendimento na referência e o tratamento, pelo método de Kaplan Meier. As diferenças entre as curvas de sobrevida foram avaliadas pelo teste de Log-Rank, com intervalo de confiança de 95%. Todas as análises do estudo foram efetuadas utilizando o pacote estatístico SPSS (versão 21.0).

5.7. ASPECTOS ÉTICOS

O presente projeto cumpre as exigências da Resolução 196/96 atualizada pela Resolução 466/2012 e suas complementares. O projeto matriz “**O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em coortes do hospital de câncer-II/INCa**”, foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA II em 06/10/2015 com número CAAE: 47995015.2.0000.5274 (ANEXO D). O projeto original obteve o termo de anuência para utilização de banco de dados dos responsáveis pelos mesmos dentro da instituição, e o termo de compromisso de uso de dados assinado pelos membros da equipe do projeto.

O atual projeto foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública- FIOCRUZ, com o número CAAE 52415315.9.0000.5240 (ANEXO E). Todos os documentos gerados pelo presente estudo serão mantidos em um armário com chave localizado na Escola Nacional de Saúde Pública, cujo acesso será restrito aos pesquisadores envolvidos neste estudo. Os autores se comprometem a publicar os achados deste estudo independentemente de quais forem.

5.8. FINANCIAMENTO

O presente estudo será desenvolvido com recursos próprios.

6- RESULTADOS

A população do estudo foi composta por 671 mulheres com diagnóstico de câncer cervical, estadiamento 1A (7,6%), 1B (27,2%), 2A (1,5%), 2B (31,2%), 3A (0,3%) e 3B (32,2%), submetidas ao tratamento curativo. A média de idade foi de 48 anos (\pm DP 13,66), a mediana 47 anos, e o percentil 75 foi 58 anos. A idade da menarca apresentou uma média de 12 anos (\pm DP 1,82) e mediana 13 anos. A idade da sexarca apresentou uma média de 17 anos (\pm DP 3,27) e mediana 17 anos. A de idade da primeira gestação teve uma média de 20 anos (\pm DP 4,16) e mediana foi de 19 anos. O número de gestações mostrou uma média de 3 (\pm DP 2,85) e mediana de 3. Para a variável número de filhos, a média foi de 3 (\pm DP 2,35) e mediana de 3. A idade da menopausa apresentou uma média de 47 anos (\pm DP 6,56) e mediana de 49 anos. Nenhuma das variáveis contínuas apresentou distribuição normal (**Tabela 1**).

Tabela 1 – Distribuição das variáveis contínuas das mulheres com câncer de colo de útero atendidas no INCa no período do estudo (2012-2014)

VARIÁVEIS	Media	Mediana	Desvio- Padrão	Min-Max	P25	P75	P95	Missing	Teste de Normalidade	
									Kolmogoro v-Smirnov	Shapiro- Wilk
Idade	48	47	13,66	21 - 92	38	58	74	0	0,000	0,000
Idade da Menarca	12	13	1,82	5 - 19	12	14	16	36	0,000	0,000
Idade da Sexarca	17	17	3,27	10 - 37	15	19	24	105	0,000	0,000
Tempo uso de pílula anticoncepcional (meses)	120	120	88,97	4 - 384	36	180	278	416	0,000	0,000
Idade da primeira gestação	20	19	4,16	12 -39	17	22	28	280	0,000	0,000
Número de gravidez	3	3	2,85	0 - 21	2	5	9	40	0,000	0,000
Número de Filhos	3	3	2,35	0 - 16	2	4	8	69	0,000	0,000
Número de abortos	1	1	1,43	0 - 15	1	2	4	421	0,000	0,000

Número de parceiros sexuais	4	3	9,92	1 - 150	22	5	10	233	0,000	0,000
Idade da Menopausa	47	49	6,56	23 - 65	44	50	56	440	0,000	0,000
Número de preventivos nos últimos 36 meses	2	2	0,79	1 - 4	1	3	3	628	0,000	0,005
Nº familiar com câncer	2	2	1,18	1 - 5	1	3	5	295	0,000	0,000

Apesar da maioria das mulheres incluídas no estudo terem de mais de 40 anos (70%), morarem na região metropolitana do Rio de Janeiro (89,3%), terem companheiro (50,1%), não serem branca (67,2%), não terem nenhuma instrução ou com nível até o fundamental (71,0%), não terem renda (42,9%) ou com renda familiar ≤ 2 salários mínimos (61,7%), serem ex-alcoolista ou não alcoolista (68,2 %) e não serem tabagista (56,1%); observamos que um grande percentual de mulheres menores de 40 anos (30%) e que consumiam álcool (31,8%) (**Tabela 2**).

Tabela 2- Distribuição de Frequência das variáveis Sócio-Econômicas das mulheres com câncer de colo de útero atendidas no INCa no período do estudo (2012-2014).

VARIÁVEIS	FREQUÊNCIA N*	PERCENTUAL %
<i>IDADE</i>		
>40	202	30,0
≥ 40	471	70,0
<i>LOCAL DE MORADIA</i>		
Rio de Janeiro/Região Metropolitana	601	89,3
Outras cidades/Estados	72	10,7
<i>ESTADO CONJUGAL</i>		
Sem companheiro	336	49,9
Com companheiro	337	50,1
<i>RAÇA/COR</i>		
Branca	221	32,8
não branca	452	67,2
<i>INSTRUÇÃO</i>		
nenhuma/fundamental	478	71,0
médio/superior	195	29,0
<i>OCUPAÇÃO</i>		
Ocupação sem renda	285	42,9
Ocupação de nível fundamental	195	29,3
ocupação nível médio e superior	185	27,8
<i>RENDA FAMILIAR</i>		
≤2 SM	357	61,7
>2 SM	222	38,3
<i>ALCOOLISTA</i>		
Não	318	47,3
Ex alcoolista	140	20,8
Sim	214	31,8
<i>TABAGISMO</i>		
Não	377	56,1
Ex tabagista	151	22,5
Sim	144	21,4

*Os valores podem alterar em função dos missings

As variáveis da história clínica das mulheres estão apresentadas na **Tabela 3**. De acordo com esta tabela, a maioria das mulheres não apresentavam comorbidade (60,2%), porém das que tinham comorbidades em sua maioria apresentava hipertensão arterial e/ou diabetes mellitus (87,7%). A maioria fez uso de anticoncepcional oral (ACO) (48,6%) com o objetivo de evitar a gravidez (98,1%). A maioria das mulheres já engravidou alguma vez (94,9%) e a idade da primeira gestação de 52,2% delas foi entre 15 e 19 anos. A maioria nunca abortou (58%) e 55,1% ainda não entraram na menopausa; mas entre aquelas que entraram na menopausa, 69,5% tinham idade entre 45 e 55 anos. E 90,1% dessas mulheres realizaram preventivo.

Tabela 3- Distribuição de Frequência das variáveis da histórica clínica das mulheres com câncer de colo de útero atendidas no INCa no período do estudo (2012-2014)

VARIÁVEIS	FREQÜÊNCIA	PERCENTUAL
	N*	%
COMORBIDADES		
Não	382	60,2
Sim	253	39,8
TIPO COMORBIDADES		
HAS e/ou DM	222	87,7
Outras	31	12,3
IDADE MENARCA		
≤12	279	43,8
>12	358	56,2
IDADE SEXARCA		
≤16	234	41,2
>16	334	58,8
USO ATUAL DE ACO		
Não	160	32,9
Sim	327	67,1
MOTIVO USO DE ACO		
Evitar Gravidez	264	98,1
Regular Menstruação	4	1,5
Outra	1	0,4
TEMPO USOU ACO (MESES)		
< 36	52	20,2
36-78	46	17,9
> 78-108	30	11,7
>108-180	68	26,5
> 180	61	23,7
GRAVIDEZ		
Não	34	5,1
Sim	633	94,9
IDADE DA PRIMEIRA		

GESTAÇÃO

<15	11	2,8
15 – 19	205	52,2
20-25	134	34,1
>25	43	10,9

NÚMERO DE GRAVIDEZ

até 2	235	37,1
>2	398	62,9

NUMERO DE FILHOS

≤ 2	300	49,7
> 2	304	50,3

NÚMERO DE PARTO NORMAL

1-3	218	82,3
4-6	30	11,3
> 6	7	2,6
Total		

NÚMERO DE PARTO CESÁRIO

0	250	94,3
1-3	14	5,3
>3	1	0,4

ABORTO

Não	349	58,0
Sim	253	42,0

NÚMERO DE ABORTOS

≤ 2	216	86,1
> 2	35	13,9

NÚMERO DE ABORTOS**EXPONTÂNEOS**

1-2	15	71,4
>2	6	28,6

NÚMERO DE ABORTOS**PROVOCADOS**

1-2	94	71,8
>2	37	28,2

NÚMERO DE PARCEIROS

1-2	173	39,3
3-4	133	30,2
>4	134	30,5

MENOPAUSA

Não	293	55,1
Sim	239	44,9

IDADE DA MENOPAUSA

<45	58	24,9
45-55	162	69,5

>55	13	5,6
FEZ PREVENTIVO		
Não	55	9,9
Sim	499	90,1

*Os valores podem apresentar alterações pela presença de missings;

A distribuição das variáveis da história atual da doença e tratamento (**Tabela 4**) mostrou que 93,2% das mulheres tiveram o diagnóstico realizado em instituições externas ao Instituto Nacional do Câncer (INCa), 79,7% não realizaram a colposcopia e 88,3% não realizaram cirurgia de alta frequência (CAF), 60,9% tinham história familiar de câncer, 63,7% das mulheres apresentaram estadiamento avançado (2B, 3A ou 3B), e 83% tinham tipo histológico de carcinoma epidermóide. Com relação ao tratamento, 27,5% realizaram cirurgia, dessas 73% fizeram ressecção completa e 72,4% apresentaram margens livres de tumor. Das que realizaram radioterapia (78,3%), 81,5% fizeram teleterapia combinada com braquiterapia, 67,5% realizaram tratamento com quimioterapia onde 48,5% foi tratamento neoadjuvante. Das mulheres que apresentaram progressão de doença (50,6%), 65,2% eram do tipo regional; 97,7% das mulheres tiveram recidiva da doença, e um percentual de 77,4% não foram a óbito, e das que foram à óbito 100% tiveram como causa o câncer de colo do útero; e ainda 74,4% das mulheres realizaram o tratamento com radioterapia e/ou braquiterapia e/ou quimioterapia.

Tabela 4- Distribuição de Frequência das variáveis da História atual da doença e Tratamento das mulheres com câncer de colo de útero atendidas no INCa no período do estudo (2012-2014).

VARIÁVEIS	FREQUÊNCIA N*	PERCENTUAL VÁLIDOS %
<i>LOCAL DE DIAGNÓSTICO DO CÂNCER</i>		
Externo ao INCA	627	93,2
INCA	46	6,8
<i>COLPOSCOPIA ANTES DO ENCAMINHAMENTO</i>		
Não	514	79,7
Sim	131	20,3
<i>CAF ANTES DO ENCAMINHAMENTO</i>		
Não	572	88,3
Sim	76	11,7
<i>HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER (QUALQUER SÍTIO)</i>		
Não	261	39,1
Sim	406	60,9
<i>NÚMERO DE FAMILIAR COM CÂNCER</i>		
1	180	47,6
2	101	26,7
≥3	97	25,7
<i>ESTADIAMENTO</i>		
1A-B, 2A	242	36,0
2B, 3A-B	429	63,7
<i>TIPO HISTOLÓGICO</i>		
Carcinoma epidermoide	558	83,0
adenocarcinoma/adenocarcinoma	114	17,0
<i>CIRURGIA</i>		
Não	488	72,5
Sim	185	27,5
<i>TIPO DE CIRURGIA</i>		
Ressecção completa	135	73,0
Ressecção Incompleta /exploratória	50	27,0
<i>MARGEM CIRURGICA</i>		
Livres de tumor	134	72,4
Comprometidas/nao avaliadas	51	27,6
<i>RADIOTERAPIA</i>		
Não	146	21,7
Sim	527	78,3
<i>TIPO DE RADIOTERAPIA</i>		

Teleterapia	97	18,5
Teleterapia+BQT	428	81,5
<i>TELETERAPIA</i>		
Não	146	21,7
Sim	527	78,3
<i>BRAQUITERAPIA</i>		
Não	243	36,1
Sim	430	63,9
<i>QUIMIOTERAPIA</i>		
Não	219	32,5
Sim	454	67,5
<i>TIPO DE QUIMIOTERAPIA</i>		
Adjuvante	87	23,7
Neoadjuvante	178	48,5
Curativa	102	27,8
<i>PROGRESSÃO DE DOENÇA</i>		
Não	120	49,4
Sim	123	50,6
<i>TIPO DE PD</i>		
Local	22	21,8
Regional	66	65,3
À distância	13	12,9
<i>RECIDIVA</i>		
Não	638	97,7
Sim	15	2,3
<i>TIPO DE RECIDIVA</i>		
Local	2	25,0
Regional	4	50,0
À distância	2	25,0
<i>ÓBITO</i>		
Não	519	77,2
Sim	153	22,8
<i>ÓBITO POR CÂNCER</i>		
Sim	153	100,0
Não	0	0%
<i>TRATAMENTO REALIZADO</i>		
cirurgia	172	25,6
RXT +QT/ RXT+QT+BQT	501	74,4

*Os valores podem apresentar alterações pela presença de missings

As distribuições das variáveis de desfecho estão apresentadas na **Tabela 5**. Esta tabela mostra que para o tempo entre o diagnóstico e primeiro atendimento na instituição de referência, a média foi 50 dias (\pm DP 64 dias), a mediana foi de 29 dias e o percentil 75 foi de 54 dias. O intervalo do diagnóstico até o início do tratamento apresentou uma média de 144 dias (\pm DP 97 dias), a mediana foi de 117 dias e o percentil 75 foi de 167 dias. A média de dias para o tempo entre o diagnóstico e o final do tratamento, foi de 270 dias (\pm DP 143 dias), a mediana foi de 262 dias e o percentil 75 foi de 343 dias. Para o período entre o início e o fim do tratamento, a média obtida foi de 126 dias (\pm DP 107 dias), a mediana foi 140 dias e o percentil 75 foi de 193 dias. O tempo entre o fim da radioterapia e o início da braquiterapia apresentou uma média de 118 dias (\pm DP 64 dias), uma mediana de 111 dias e o percentil 75 de 137 dias. O intervalo entre início da radioterapia e fim da braquiterapia apresentou uma média de 117 dias (\pm DP 66 dias), a mediana de 170 dias e o percentil 75 de 206 dias. Nenhuma das variáveis de desfecho apresentou distribuição normal pelos testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk.

Tabela 5- Distribuição das variáveis de intervalos de tempo no período pré e pós diagnóstico de câncer de colo de útero

VARIÁVEIS	Mediana	Median	Desvio Padrão	Min-Max	P25	P75	P95	Missing	Teste de Normalidade	
									Kolmogorov-Smirnov	Shapiro-Wilk
Tempo do Diagnóstico e a Referência	50	29	64	0 - 580	16	54	172	0	0,000	0,000
Tempo entre o diagnóstico e o primeiro tratamento	144	117	97	8 - 873	86	167	352	0	0,000	0,000
Tempo entre o diagnóstico e o Final tratamento	270	262	143	21 - 1157	163	343	521	0	0,000	0,000
Tempo entre o início e término do tratamento	126	140	107	0 - 973	19	193	291	0	0,000	0,000
Tempo entre o fim da RXT e início da Braquiterapia	118	111	64	1 - 494	82	137	238	99	0,000	0,000
Tempo entre o início da RXT e fim da Braquiterapia	117	170	66	24 - 565	140	206	307	246	0,000	0,000

A **Tabela 6** apresenta a distribuição das variáveis de desfecho de tempo (intervalos de tempo de atendimento e tratamento) por ano do estudo. Para o tempo entre o *diagnóstico e o primeiro atendimento na referência*, as medianas foram de 44 dias (\pm DP 68 dias), 43 dias (\pm DP 52 dias) e 71 dias (\pm DP 81 dias), para os anos de 2012, 2013 e 2014 respectivamente; e as medianas foram de 28 dias, 27 dias, 41 dias respectivamente para os anos de 2012, 2013 e 2014. O intervalo de tempo entre o *diagnóstico e o primeiro tratamento* apresentou médias de 147 dias (\pm DP 117 dias) em 2012, 138 dias (\pm DP 85 dias) em 2013 e 154 dias (\pm DP 90 dias) em 2014, as medianas foram de 111 dias, 116 dias e 133 dias para 2012, 2013 e 2014 respectivamente. Para o período de tempo entre o *diagnóstico e o final tratamento*, os valores das médias foram de 263 dias (\pm DP 143) em 2012, 267 dias (\pm DP 145) em 2013 e 286 dias (\pm DP 137) em 2014, as medianas foram 247 dias (2012), 260 dias (2013) e 277 dias (2014). O tempo entre o *início e término do tratamento*, apresentou médias de 116 dias (\pm DP 97) 129 dias (\pm DP 117) 131 dias (\pm DP 97), para 2012, 2013 e 2014 respectivamente, e as medianas foram de 136 dias, 138 dias, 154 dias respectivamente para os anos de 2012, 2013 e 2014. O período que compreende o tempo *entre fim da radioterapia e início da braquiterapia* apresentou médias de 82 dias (\pm DP 70) em 2012, 90 dias (\pm DP 80) em 2013 e 89 dias (\pm DP 72) em 2014, e as medianas foram de 86 dias, 87 dias, 102 dias respectivamente para os anos de 2012, 2013 e 2014. As médias para o tempo entre *início da radioterapia e fim da braquiterapia* foram de 177 dias (\pm DP 72) em 2012, 179 dias (\pm DP 70) em 2013 e 172 dias (\pm DP 45) em 2014, e as medianas foram de 166 dias, 169 dias e 179 dias em 2012, 2013 e 2014 respectivamente.

Tabela 6- Distribuição das variáveis de intervalos de tempo no período pré e pós diagnóstico de câncer de colo de útero por ano de estudo.

VARIÁVEIS	2012				2013				2014			
	Medi a	Mediana	Desvio- Padrão	Min- Max	Media	Median a	Desvio- Padrão	Min- Max	Media	Med iana	Desvio - Padrão	Min- Max
Tempo entre Diagnóstico e a Referência	44	28	68	0 - 372	43	27	52	0 - 377	71	41	81	0 - 425
Tempo entre o diagnóstico e o primeiro tratamento	147	111	117	15 - 873	138	116	85	8-620	154	133	90	21-484
Tempo entre o diagnóstico e o Final tratamento	263	247	143	48 - 911	267	260	145	36 - 1157	286	277	137	21-849
Tempo entre o início e término do tratamento	116	136	97	0 - 565	129	138	117	0 - 973	131	154	97	0-430
Tempo entre o fim da RXT e início da BQT	82	86	70	0 - 488	90	87	80	0 - 347	89	102	72	0-494
Tempo entre o início da RXT e fim da BQT	177	166	72	50 – 565	179	169	70	24 - 400	172	179	45	64 - 336

Quando realizamos a análise das variáveis por grau de estadiamento (inicial e avançado); (**Tabela 7**), observamos que o maior percentual de mulheres com estadiamento inicial tinham 40 anos ou mais (55,4%), residiam na região metropolitana ou na cidade do Rio de Janeiro (85,5%), tinham companheiro (55,4%), com instrução de nível até o fundamental (58,7%), ocupação até o nível até fundamental (60,9%), sem comorbidade (65,4%), com mais de 2 gestações (55,8%), com história familiar de câncer (66,2%), e o tratamento realizado foi a cirurgia (69,0%). E as mulheres com estadiamento avançado também tinham 40 anos ou mais (78,1%), moravam na região metropolitana ou cidade do Rio de Janeiro ou (91,6%), não tinham companheiro (53,1), com grau de instrução até o fundamental (78,1%), com ocupação até o nível fundamental (78,4%), sem comorbidades (57,2%), com mais de 2 gestações (66,9%), com história familiar de câncer (57,6%), e realizaram radioterapia, quimioterapia e braquiterapia como tratamento (99,1%).

Tabela 7 - Distribuição das variáveis estratificadas por Estadiamento inicial (1A-B, 2A) e avançado (2B, 3A-B).

VARIÁVEIS	Estadiamento Inicial (1A-B, 2A) N (%) 242 (36,1)	Estadiamento Avançado (2B, 3A-B) N (%) 429 (63,9)	Teste X ²
Idade			
< 40	108 (44,6)	94 (21,9)	0,000
>= 40	134 (55,4)*	335 (78,1)*	
Cidade			
Rio de Janeiro/Região Metropolitana	207 (85,5)*	393 (91,6)*	0,014
Outras cidades/Estados	35 (14,5)	36 (8,4)	
Estado Cojugal			
Sem companheiro	108 (44,6)	228 (53,1)*	0,034
Com companheiro	134 (55,4)*	201 (46,9)	
Cor Pele			
branca	85 (35,1)	136 (31,7)	0,365
não branca	157 (64,9)	293 (68,3)	
Instrução			
Nenhuma ou até o fundamental médio/superior	142 (58,7)*	335 (78,1)*	0,000
	100 (41,3)	94 (21,9)	
Ocupação			
Ocupação até nível fundamental	145 (60,9)*	333 (78,4)*	0,000
Ocupação de nível médio/superior	93 (39,1)	92 (21,6)	
Renda Familiar			
< =2SM	127 (59,3)	228 (62,8)	0,409
>2SM	87 (40,7)	135 (37,2)	
Comorbidades			
Não	149 (65,4)*	232 (57,3)*	0,047
Sim	79 (34,6)	173 (42,7)	
Gravidez			
Não	17 (7,1)	16 (3,8)	0,058
Sim	223 (92,9)	409 (96,2)	
Número Gestações			
≤ 2	99 (44,2)	135 (33,1)	0,006
>2	125 (55,8)*	273 (66,9)*	
Número Filhos			
≤ 2	115 (54,5)	184 (46,9)	0,076
>2	96 (45,5)	208 (53,1)	
História Familiar Câncer			
Não	81 (33,8)	180 (42,4)	0,029
Sim	159 (66,2)*	245 (57,6)*	
Tratamento Realizado			
Cirurgia ^a	167 (69,0)*	4 (0,9)	0,000

* $p \leq 0,05$ ^aCombinada ou não à radioterapia

Tempos decorridos desde o Diagnóstico até o Tratamento

Considerando as **características sociodemográficas** que poderiam influenciar os tempos ideais para *diagnóstico histopatológico e atendimento no centro de referência* (até 30 dias), para o *diagnóstico e início do tratamento* (até 60 dias), e para *diagnóstico e o fim do tratamento* (< 120 dias); (**Tabela-8**), foi observado que 49,3% da população do estudo levaram até 30 dias entre o diagnóstico e o atendimento no centro de referência, 5,4% iniciaram o primeiro tratamento dentro de 60 dias após o diagnóstico histopatológico, e 14,6% terminaram o tratamento dentro de 120 dias. As mulheres mais jovens (≤ 40 anos) iniciaram o tratamento mais frequentemente dentro do prazo estabelecido por lei (9,4%) do que as mulheres mais velhas (> 40 anos: 3,7%); além de terminarem o tratamento mais frequentemente dentro do prazo (≤ 40 anos: 21,3%) do que as mulheres mais velhas (≥ 40 anos: 11,6%). A cor da pele também influenciou os tempos ideais, de modo que as mulheres brancas foram mais frequentemente atendidas no centro referência dentro de 30 dias após o diagnóstico (brancas: 60%; não-brancas: 47,9%), iniciaram o tratamento frequentemente mais cedo do que as não-brancas (9,1% vs 3,6%, respectivamente), além de terminarem o tratamento mais frequentemente dentro do prazo de 120 dias (20,5% vs 11,6%, respectivamente). Achados semelhantes foram observados para grau de instrução, onde as mulheres com ensino médio/superior iniciaram o tratamento mais frequentemente dentro do prazo, comparadas às mulheres sem nenhum grau de instrução/ensino fundamental (9,7% vs 3,6%, respectivamente); além de concluírem o tratamento mais frequentemente dentro do prazo de 120 dias (24,1% vs 10,6%, respectivamente). A ocupação parece ter afetado o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento de modo que as mulheres que apresentaram uma ocupação sem renda (do lar sem renda/desempregada) ou ocupação de nível fundamental apresentaram uma frequência de início do tratamento em 60 dias estatisticamente menor (4,0%), quando comparadas às mulheres com ocupações de nível médio/superior (9,7%); No intervalo do diagnóstico até o fim do tratamento, as mulheres que tinham ocupação de nível médio ou superior apresentaram uma frequência maior que as mulheres com ocupação sem renda ou até o nível fundamental (24,1% vs 10,6%). Comparadas às não-tabagistas, as mulheres ex tabagistas apresentaram uma frequência de tempo ideal para o início do tratamento desde o diagnóstico estatisticamente menor (6,4% vs 4,0%), e comparado com as mulheres tabagistas as não tabagistas também apresentaram uma frequência de tempo ideal para a início do tratamento estatisticamente maior (6,4% vs 3,5%). Já as mulheres que apresentaram comorbidades apresentaram uma frequência de tempo ideal para início do tratamento estatisticamente menor do que as mulheres sem comorbidades (4,0% vs 5,8%, respectivamente), além de um tempo ideal entre diagnóstico e término do tratamento estatisticamente menor (10,4% vs 17,2%).

Tabela 8 – Distribuição das variáveis das variáveis sócio-demográficas nos diferentes intervalos de atendimento do câncer de colo do útero à partir do diagnóstico, em dias.

Variável	Tempo entre o diagnóstico e a 1º Atendimento no Hospital de Referência N – 671 (%)			Tempo entre o diagnóstico e o 1º Tratamento N – 666 (%)			Tempo entre o diagnóstico e o Final do Tratamento N – 666 (%)		
	≤ 30 dias 309 (49,3)	31 – 60 dias 169 (27,0)	> 60 dias 149 (23,8)	≤ 60 dias 36 (5,4)	61– 90 dias 156 (23,42)	> 90 dias 474 (71,17)	≤ 120 dias 97 (14,56)	121-200 dias 121 (18,16)	> 200 dias 448 (67,26)
Idade									
>40	95(47,0)	61 (30,2)	46 (22,8)	19(9,4)*	50 (24,8)	133(65,8)	43(21,3)*	46 (22,8)	113(55,9)
≥ 40	253(53,9)	111 (23,7)	105 (22,4)	17(3,7)*	106(22,8)	341(73,5)	54 (11,6)*	75 (16,2)	335(72,2)
Cidade									
Rio de Janeiro/Região Metropolitana	309 (51,6)	155 (25,9)	135 (22,5)	29 (4,9)	140 (23,6)	425(71,5)	84 (14,1)	110 (18,5)	400 (67,3)
Outras cidades/Estados	39 (54,2)	17 (23,6)	16 (22,2)	7 (9,7)	16 (22,2)	49 (68,1)	13 (18,1)	11 (15,3)	48 (66,7)
Estado									
Conjugal									
Sem companheiro	167 (49,9)	87 (26,0)	81 (24,2)	15 (4,5)	78 (23,6)	238(71,9)	42 (12,7)	62 (18,7)	227 (68,6)
Com companheiro	181 (53,9)	85 (25,3)	70 (20,8)	21 (6,3)	78 (23,3)	236(70,4)	55 (16,4)	59 (17,6)	221 (66,0)
Cor									
branca	132(60,0)*	44 (20,0)	44 (20,0)	20(9,1)*	56 (25,6)	143(65,3)	45 (20,5)*	43 (19,6)	131 (59,8)

não branca	216 (47,9)*	128 (28,4)	107 (23,7)	16(3,6) *	100 (22,4)	331(74,0)	52 (11,6)*	78 (17,4)	317 (70,9)
Instrução									
nenhuma/ fundamental	251 (52,7)	117 (24,6)	108 (22,7)	17(3,6) *	100 (21,2)	354(75,2)	50 (10,6)*	78 (16,6)	343 (72,8)
médio/superior	97 (49,7)	55 (28,2)	43 (22,1)	19(9,7) *	56 (28,7)	120(61,5)	47 (24,1)*	43 (22,1)	105 (53,8)
Ocupação									
Ocupação até nível fundamental	251 (52,3)	115 (24,0)	114(23,8)	19(4,0) *	113 (23,5)	348 (72,5)	58 (12,1)*	85(17,7)	337(70,2)
Ocupação de nível médio/superior	94 (50,8)	56 (30,3)	35 (18,9)	17(9,2) *	43 (23,2)	125 (67,6)	39(21,1)*	33 (17,8)	113 (61,1)
Renda Familiar									
< =2SM	173 (48,6)	98 (27,5)	85 (23,9)	12 (3,4)	81 (22,9)	260(73,7)	52 (14,7)	61 (17,3)	240 8, 0)
>2SM	126 (57,0)	50 (22,6)	45 (20,4)	16 (7,2)	55 (24,9)	150(67,9)	38 (17,2)	40 (18,1)	143 (64,7)
Alcoolista									
Não	171(53,8)	88 (27,7)	59 (18,6)	18 (5,7)	80 (25,2)	220 (69,2)	54 (17,0)	58 (18,2)	206(64,8)
Ex alcoolista	68(48,6)	31 (22,1)	41 (29,3)	6 (4,3)	32 (22,9)	102 (72,9)	14(10,0)	30(21,4)	96 (68,6)
Sim	109 (50,9)	53 (24,8)	52 (24,3)	11 (5,2)	45 (21,3)	155(73,5)	29 (13,7)	33 (15,6)	149 (70,6)
Tabagista									
Não	205 (54,4)	96 (25,5)	76 (20,2)	24(6,4) *	102 (27,1)	251(66,6)	63 (16,7)	73 (19,4)	241 (63,9)
Ex tabagista	74(49,0)	39(25,8)	38 (25,2)	6 (4,0)*	27 (17,9)	118 (78,1)	20 (13,2)	29 (19,2)	102 (67,5)

Sim	69(47,9)	37 (25,7)	38(26,4)	5(3,5)*	28(19,4)	111(77,1)	14 (9,7)	19 (13,2)	111 (77,1)
Comorbidades									
Não	196 (51,6)	104 (27,4)	80 (21,1)	22(5,8)*	105 (27,7)	252(66,5)	65 (17,2)*	80 (21,1)	234 (61,7)
Sim	129 (51,0)	59 (23,3)	65 (25,7)	10(4,0)*	45 (18,0)	195(78,0)	26 (10,4)*	40 (16,0)	184 (73,6)

*p-valor $\leq 0,05$

As **características da história reprodutiva e clínica** que poderiam influenciar os tempos ideais para **diagnóstico histopatológico e atendimento no centro de referência** (até 30 dias), para o **diagnóstico e início do tratamento** (até 60 dias), e para **diagnóstico e o fim do tratamento** (<120 dias) estão apresentadas na **Tabela 9**. As mulheres com idade da menarca até 12 anos foram mais frequentemente atendidas no centro de referência em 30 dias (47,0%) do que as mulheres com menarca > 12 anos (24,3%); igualmente, as mulheres que já engravidaram alguma vez foram atendidas mais frequentemente no centro de referência em 30 dias (52,3%) do que as mulheres que nunca engravidaram (47,1%). Por outro lado, as mulheres com menor número de filhos atrasam menos o início (até 2 filhos: 7,7% vs ≥ 2 filhos: 2,3%) e término (até 2 filhos: 17,0% vs > 2 filhos: 9,9%) do tratamento após o diagnóstico. O estado da menopausa também parece estatisticamente afetar o tempo para início do tratamento em 60 dias (Menopausa: Não = 9,6%; sim = 2,1%) e o término do tratamento em 120 dias (Menopausa: Não = 19,8%; sim = 8,8%). Comparadas às mulheres que não fizeram CAF, aquelas que realizaram CAF parecem apresentar uma menor frequência de atendimento em 30 dias no centro de referência (53,2% vs 40,8%, respectivamente), mas uma maior frequência de término de tratamento dentro de 120 dias (13,4% vs. 23,7%, respectivamente).

≤2	159 (53,0)	77(25,7)	64 (21,3)	23 (7,7)	75 (25,0)	202(67,3)	51 (17,0)	54 (18,0)	195 (65,0)
>2	157(51,6)	71 (23,4)	76(25,0)	7 (2,3)	67 (22,0)	230(75,7)	30 (9,9)	52 (17,1)	222 (73,0)
Aborto									
Não	182 (52,3)	89 (25,6)	77 (22,1)	19 (5,5)	80 (23,3)	244(71,1)	47(13,7)	58 (16,9)	238(69,4)
Sim	131 (52,0)	60 (23,8)	61 (24,2)	11 (4,4)	62 (24,6)	179(71,0)	34(13,5)	48 (19,0)	170(67,5)
Menopausa									
Não	163 (55,6)*	78 (26,6)	52 (17,7)	28(9,6)*	78 (26,6)	187 (63,8)	58 (19,8)*	60 (20,5)	175 (59,7)
Sim	119 (49,8)*	51(21,3)	69 (28,9)	5 (2,1)*	44 (18,4)	190 (79,5)	21 (9,0)*	36 (15,1)	182 (76,2)
Preventivo									
Não	34 (63,0)*	14 (25,9)	6 (11,1)	4 (7,5)	17 (32,1)	32 (60,4)	6 (11,3)	14 (26,4)	33 (62,3)
Sim	245(49,1)*	129 (25,9)	125(25,1)	22 (4,4)	110 (22,2)	364(73,4)	73(14,7)	88 (17,7)	335(67,5)
Local de Diagnóstico									
Externo ao INCA	-	-	-	31 (5,0)	140 (22,6)	449(72,4)	83(13,4)	116(18,7)	421(67,9)
INCA	-	-	-	5 (10,9)	16 (34,8)	25 (54,3)	14(30,4)	5 (10,9)	27 (58,7)
Colposcopia									
Não	265 (51,7)	132 (25,7)	116 (22,6)	29 (5,7)	117 (22,9)	364(71,4)	79(15,5)	95 (18,6)	336(65,9)
Sim	66 (50,4)	35 (26,7)	30 (22,9)	5 (3,8)	32 (24,4)	94 (71,8)	15(11,5)	22 (16,8)	94 (71,8)
CAF									

Não	304(53,2)*	148 (25,9)	119(20,8)	30 (5,3)	138 (24,3)	400(70,4)	76(13,4)*	99 (17,4)	393(69,2)
Sim	31 (40,8)*	18 (23,7)	27 (35,5)	4 (5,3)	14 (18,4)	58 (76,3)	18(23,7)*	20 (26,3)	38 (50,0)
História Familiar de Câncer									
Não	138 (52,9)*	74 (28,3)	49 (18,8)	18 (7,0)	58 (22,6)	181(70,4)	41(16,0)	44 (17,1)	172(66,9)
Sim	208 (51,2)*	96 (23,6)	102 (25,1)	17 (4,2)	98 (24,3)	288(71,5)	56(13,9)	76 (18,9)	271(67,2)

*p-valor $\leq 0,05$

Quando avaliado o efeito das **características do tumor e do tratamento** nos tempos ideais entre o *diagnóstico histopatológico e o início do tratamento* (até 60 dias), e o *fim do tratamento* (<120 dias); (**Tabela 10**), apenas a proporção de mulheres que não realizaram a braquiterapia foram estatisticamente maior (8,4%) quando comparado com as mulheres que realizaram (3,7%), no intervalo até o início do tratamento (até 60 dias). Todas as variáveis analisadas parecem afetar a probabilidade de término do tratamento em 120 dias, de modo que as mulheres com estadiamento avançado (6,1% vs 28,9%), com adecarcinoma/adecoescamocarcinoma (21,9% vs. 12,9%), que não fizeram cirurgia (5,9% vs 36,8%), que fizeram radioterapia (5,3% vs 47,3%), que fizeram braquiterapia (1,4% vs 37,4%), quimioterapia (4,2% vs 35,6%), apresentaram uma menor frequência de mulheres que terminaram o tratamento no tempo ideal.

Tabela 10 – Distribuição características do tumor e do tratamento nos intervalos de atendimento do câncer de colo do útero à partir do diagnóstico.

Variáveis	Tempo entre o diagnóstico e o 1º Tratamento N- 666 (%)			Tempo entre o diagnóstico e o Final do Tratamento N- 666 (%)		
	≤ 60 dias 36 (5,4)	61 – 90 dias 156 (23,42)	> 90 dias 474 (71,17)	≤ 120 dias 97 (14,56)	121-200 dias 121 (18,16)	> 200 dias 448 (67,26)
Estadiamento						
1A, - 1B, 2A	16(6,6)	52(21,5)	174 (71,9)	70(28,9)*	51 (21,1)	121 (50,0)
2B, 3A - B	20(4,7)	105(24,5)	304 (70,9)	26 (6,1)*	70 (16,3)	333 (77,6)
Tipo Histológico						
Carcinoma Epidermóide	30(5,4)	132(23,7)	396(71,0)	72 (12,9)*	105(18,8)	381 (68,3)
Adenocarcinoma/ Adenoescamocarcinoma	6 (5,3)	25(21,9)	83 (72,8)	25 (21,9)*	16 (14,0)	73 (64,0)
Cirurgia						
Não	20 (4,1)	114(23,4)	354 (72,5)	29(5,9)*	82 (16,8)	377 (77,3)
Sim	16 (8,6)	43(23,2)	126 (68,1)	68(36,8)*	39 (21,1)	78 (42,2)
Radioterapia						
Não	11 (7,5)	32(21,9)	103 (70,5)	69 (47,3)*	39 (26,7)	38 (26,0)
Sim	25 (4,7)	125(23,7)	377 (71,5)	28(5,3)*	82 (15,6)	417 (79,1)
Teleterapia						
Não	11 (7,5)	32(21,9)	103 (70,5)	69 (47,3)*	39 (26,7)	38 (26,0)
Sim	25 (4,7)	125(23,7)	377 (71,5)	28 (5,3)*	82 (15,6)	417 (79,1)
Braquiterapia						
Não	20(8,2)*	53(21,8)	170 (70,0)	91(37,4)*	85 (35,0)	67 (27,6)
Sim	16(3,7)*	104(24,2)	310(72,1)	6 (1,4)*	36 (8,4)	388 (90,2)
Quimioterapia						
Não	17 (7,8)	47 (21,5)	155 (70,8)	78 (35,6)*	53 (24,2)	88 (40,2)
Sim	19 (4,2)	110 (24,2)	325 (71,6)	19 (4,2)*	68 (15,0)	367(80,8)

Tratamento Realizado						
Cirurgia ^a	14 (8,1)	39 (22,7)	119 (69,2)	68(39,5)	39 (22,7)	65 (37,8)
RXT +QT/ RXT+QT+B QT	22 (4,4)	118 (23,6)	361 (72,1)	29 (5,8)	82 (16,4)	390 (77,8)

*p-valor $\leq 0,05$; ^aCombinada ou não à radioterapia

A análise dos *fatores associados ao atraso entre o diagnóstico e o atendimento no centro de referência (Tabela 11)*, revelou que as mulheres não brancas apresentaram uma estimativa de risco de 1,65 vezes maior de atraso, comparadas às mulheres brancas; as mulheres que tinham renda familiar ≤ 2 salários mínimos tinham uma estimativa de risco 42% maior para o atraso que as mulheres com renda familiar > 2 salários mínimos; e aquelas que tiveram menarca ≤ 12 anos apresentaram uma estimativa de risco 44% maior de atraso quando comparadas àquelas que tiveram menarca > 12 anos. Já as mulheres que realizaram CAF apresentaram uma estimativa de risco 64% maior de atraso para atendimento na referência quando comparadas àquelas que não fizeram CAF; e aquelas com estadiamento inicial (1A-B, 2A) apresentaram uma estimativa de risco 1,55 vezes maior para atraso, comparadas às mulheres com estadiamento avançado (2B, 3A – 3B).

Tabela 11 – Razões de chances brutas das variáveis no período entre o diagnóstico e o primeiro atendimento do câncer de colo do útero na referência.

Variáveis	Tempo até a Referência		Teste X^2 <i>p</i> -valor	OR bruta	IC:95%
	≤ 30 dias N (%)	> 30 dias N (%)			
IDADE					
≥ 40	254 (53,9)	217 (46,1)	0,101	1	0,94 – 1,83
< 40	95 (47,0)	107 (53,0)		1,31	
CIDADE					
Outras cidades/Estados	39 (54,2)	33 (45,8)	0,678	1	
Rio de Janeiro/Região Metropolitana	310 (51,6)	291 (48,4)		1,10	0,68-1,81
ESTADO					
CONJUGAL					
Com companheiro	182 (54,0)	155 (46,0)	0,264	1	
Sem companheiro	167 (49,7)	169 (50,3)		1,18	0,87 – 1,60
COR PELE					
branca	133 (60,2)	88 (39,8)	0,003	1	
não branca	216 (47,8)	236 (52,2)		1,65	1,19-2,29
INSTRUÇÃO					
nenhuma/fundame ntal	252 (52,7)	226 (47,3)	0,483	1	
médio/superior	97 (49,7)	98 (50,3)		1,12	0,80-1,57
OCUPAÇÃO					
Ocupação de nível médio/superior	94 (50,8)	91 (49,2)	0,712	1	
Ocupação até nível fundamental	251 (52,3)	229 (47,7)		1,06	0,75 – 1,50
RENDA					
FAMILIAR					
> 2 SM	127 (57,2)	95 (42,8)	0,041	1	
≤ 2 SM	173 (48,5)	184 (51,5)		1,42	1,01 – 1,99
TABAGISTA					
Não	205 (54,4)	172 (45,6)	0,129	1	
Sim e ex tabagista	143 (48,5)	152 (51,5)		1,26	0,93-1,72
MENARCA					
>12	201 (56,1)	157 (43,9)	0,021	1	
≤12	131 (47,0)	148 (53,0)		1,44	1,05 – 1,98
GRAVIDEZ					
Sim	331 (52,3)	302 (47,7)	0,552	1	
Não	16 (47,1)	18 (52,9)		1,23	0,61 – 2,46
NÚMERO DE					
FILHOS					
≤ 2	159 (53,0)	141 (47,0)	0,739	1	
>2	157 (51,6)	147 (48,4)		1,05	0,76 – 1,45
PREVENTIVO					
Não	34 (61,8)	21 (38,2)	0,073	1	
Sim	245 (49,1)	254 (50,9)		1,68	0,95-2,97

MENOPAUSA					
Não	163 (55,6)	130 (44,4)	0,179	1	
Sim	119 (49,8)	120 (50,2)		1,26	0,90-1,78
CAF					
Não	304 (53,1)	268 (46,9)	0,043	1	
Sim	31 (40,8)	45 (59,2)		1,64	1,01-2,67
ABORTO					
Não	183 (52,4)	166 (47,6)	0,873	1	
Sim	131 (51,8)	122 (48,2)		1,02	0,74-1,42
HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER					
Sim	138 (52,9)	123 (47,1)	0,679	1	
Não	208 (51,2)	198 (48,8)		1,07	0,78-1,46
ESTADIAMENTO O POR TRATAMENTO					
2B, 3A-B	240 (55,9)	189 (44,1)	0,007	1	
1A,B, 2A	109 (45,0)	133 (55,0)		1,55	1,13-2,12

Na análise multivariada dos fatores relacionados ao atraso entre o diagnóstico e a referência, foi observado que as mulheres não brancas apresentaram um risco de 1,54 vezes maior de atraso, quando comparadas às brancas, independentemente da idade, renda e estadiamento. Já entre as mulheres com estadiamento inicial o risco foi 1,50 vezes maior quando comparada com aquelas com estadiamento avançado, independente da idade, cor da pele e renda (**Tabela 12**).

Tabela 12 - Razões de Chance Bruta e ajustada para atraso do tempo ideal entre o diagnóstico e o primeiro atendimento do câncer de colo do útero na referência.

<i>Variáveis</i>	<i>OR bruta (IC:95%)</i>	<i>*OR ajustada (IC:95%)</i>
Estadiamento		
2B, 3A-B	1	1
1A,B, 2A	1,55 (1,13 – 2,12)	1,50 (1,05 – 2,13)
Cor de Pele		
Branca	1	1
Não Branca	1,65 (1,19 – 2,30)	1,54 (1,08 – 2,20)
Renda Familiar		
> 2 SM	1	
≤ 2 SM	1,42 (1,01 – 1,99)	1,36 (0,96 – 1,92)

*Ajustada para idade e demais variáveis do modelo

Em relação aos *Fatores associados ao atraso entre o diagnóstico e o início do tratamento* (**Tabela 13**), foi observado um risco de atraso para as mulheres com ≥ 40 anos 2,77 vezes maior quando comparadas àquelas que tinham < 40 anos; para as não brancas o risco foi 2,71 vezes maior, quando comparadas às mulheres brancas. Já as mulheres com grau de

instrução até o nível fundamental apresentaram uma estimativa de risco 2,92 vezes maior quando comparadas com aquelas de nível médio ou superior. Para as mulheres com ocupação sem renda ou ocupação de nível até o fundamental a estimativa de risco foi 2,45 vezes maior quando comparado às mulheres com ocupação de nível médio ou superior. Aquelas com renda familiar ≤ 2 salários mínimos (OR = 2,23; IC95% 1,03 – 4,81), que gestaram (OR = 3,35; IC95% 1,21 - 9,24), que gestaram mais de 2 vezes (OR = 2,83; IC95% 1,35 - 5,94), que tiveram mais de 2 filhos (OR = 3,52; IC95% 1,48-8,34) e que estavam na menopausa (OR = 4,94; IC95% 1,87- 13,01) apresentaram risco aumentado para atraso no início do tratamento.

Tabela 13 – OR bruta no período de tempo entre o diagnóstico de câncer do colo de útero e o início do tratamento.

VARIÁVEIS	Tempo para o início do tratamento		Teste X^2	OR bruta	IC:95%
	≤ 60 dias	> 60 dias			
	N (%)	N (%)	<i>p-valor</i>		
IDADE	36 (5,3)	637 (94,7)			
< 40	19 (9,4)	183 (90,6)	0,002	1	
≥ 40	17 (3,6)	454 (96,4)		2,77	1,41 - 5,45
CIDADE					
Outras cidades/Estados	7 (9,7)	65 (90,3)	0,081	1	
Rio de Janeiro/Região Metropolitana	29 (4,8)	572 (95,2)		1,10	0,68-1,81
ESTADO					
CONJUGAL					
Com companheiro	21 (6,2)	316 (93,8)	0,308	1	
Sem companheiro	15 (4,5)	321 (95,5)		1,18	0,87-1,60
COR PELE					
branca	20 (9,0)	201 (91,0)	0,003	1	
não branca	16 (3,5)	436 (96,5)		2,71	1,37- 5,34
INSTRUÇÃO					
médio/superior	19 (9,7)	176 (90,3)	0,001	1	
Até Fundamental	17 (3,6)	461 (96,4)		2,92	1,48 – 5,76
OCUPAÇÃO					
Ocupação de nível médio/superior	17 (9,2)	168 (90,8)	0,008	1	
Ocupação até nível fundamental	19 (4,0)	461 (96,0)		2,45	1,24 – 4,83
RENDA FAMILIAR					
> 2 SM	16 (7,2)	206 (92,8)	0,036	1	
≤ 2 SM	12 (3,4)	345 (96,6)		2,23	1,03 – 4,81
CONSUMO DE TABACO					
Não	24 (6,4)	353 (93,6)	0,127	1	
Sim e ex tabagista	11 (3,7)	284 (96,3)		1,75	0,84 – 3,67
COMORBIDADE					

<i>S</i>					
Sim	22 (5,8)	360 (94,2)	0,308	1	
Não	10 (4,0)	243 (96,0)		1,48	0,69 – 3,19
GESTAÇÕES					
Não	5 (14,7)	29 (85,3)	0,014	1	
Sim	31 (4,9)	602 (95,1)		3,35	1,21 - 9,24
NÚMERO DE GESTAÇÕES					
até 2	19 (8,1)	216 (91,9)	0,014	1	
>2	12 (3,0)	386 (97,0)		2,83	1,35 - 5,94
NÚMERO DE FILHOS					
até 2	23 (7,7)	277 (92,3)	0,002	1	
>2	7 (2,3)	297 (97,7)		3,52	1,48-8,34
MENOPAUSA					
Não	28 (9,6)	265 (90,4)	0,000	1	
Sim	5 (2,1)	234 (97,9)		4,94	1,87-13,01
HISTÓRIA FAMILIAR CÂNCER					
Não	18 (6,9)	243 (93,1)	0,126	1	
Sim	17 (4,2)	389 (95,8)		1,70	0,85-3,35
ESTADIAMENTO POR TRATAMENTO					
1A,2A, 1B	16 (6,6)	226 (93,4)	0,282	1	
2B, 3A-B	20 (4,7)	409 (95,3)		1,45	0,73 - 2,85
TRATAMENTO REALIZADO					
Cirurgia ^a	14 (8,1)	158 (91,9)	0,059	1	
RXT +QT/ RXT+QT+BQT	22 (4,4)	479 (95,6)		1,93	0,96 - 3,86

^aCombinada ou não à radioterapia

Já na análise multivariada (**Tabela-14**), foi observado que as mulheres com idade superior a 40 anos apresentaram um risco de atraso no tratamento 2,13 vezes maior que as mulheres com idade menor ou igual a 40 anos, independente da instrução e da cor da pele. Já as mulheres com nível de instrução até o fundamental apresentaram um risco para atraso no início do tratamento 2,18 vezes maior do que as mulheres com até o ensino médio/superior, independentemente da idade e da cor da pele. As mulheres com cor da pele não-brancas apresentaram um risco de atraso no início do tratamento 2,45 vezes maior do que as mulheres brancas, independentemente da idade e grau de instrução.

Tabela 14 – Razões de Chance bruta e ajustada para atraso do tempo ideal no intervalo entre o diagnóstico de câncer de colo de útero ao início do Tratamento.

Variáveis	OR bruta (IC:95%)	*OR ajustada (IC:95%)
Instrução		
Medio/Superior	1	1
Até fundamental	2,77 (1,41-5,45)	2,18 (1,06 – 4,46)
Idade		
<= 40	1	1
>40	2,92 (1,48 – 5,76)	2,13 (1,04 – 4,35)
Cor		
Branca	1	1
Não branca	2,71 (1,37 – 5,34)	2,45 (1,23 - 4,8)

*ajustada para as demais variáveis do modelo

Nas análises das razões de chances brutas dos *fatores associados ao tempo entre o diagnóstico e o fim do tratamento (Tabela-15)*, foi observado que as mulheres com ≥ 40 anos (OR=2,09; IC95% 1,48-2,94); cor da pele não branca (OR=1,64; 1,16-2,30), com nível de instrução até o fundamental (OR=2,34; IC95% 1,65 – 3,31), com ocupação sem renda ou até o nível fundamental (OR=1,50; IC95% 1,05-2,14), tabagista atual/ex (OR=1,46; IC95% 1,05-2,04), com comorbidades (OR=1,73; IC95% 1,22-2,45), mais que 2 filhos (OR=1,45; IC95% 1,03 - 2,06), que não realizaram CAF (OR=2,27; IC95% 1,40 - 3,68), com estadiamento avançado (OR=3,47; IC95% 2,47 - 4,87), e submetida ao tratamento com radioterapia com ou sem combinação com quimioterapia (OR= 5,8; IC95% 4,00-8,40) apresentaram riscos aumentados para demora maior que 200 dias entre o diagnóstico e fim do tratamento.

Tabela 15 – OR brutas das variáveis no período de tempo entre o diagnóstico de câncer do colo de útero e final do tratamento.

VARIÁVEIS	Tempo do diagnóstico ao final tratamento		Teste X^2 <i>p</i> -valor	OR bruta	IC:95%
	≤ 200dias	> 200 dias			
	N (%)	N (%)			
	218 (32,4)	455 (67,6)			
IDADE					
< 40	89 (44,1)	113 (55,9)	0,000	1	
≥ 40	129 (27,4)	342 (72,6)		2,09	1,48 - 2,94
CIDADE					
Outras cidades/Estados	24 (33,3)	48 (66,7)	0,857	1	
Rio de Janeiro/Região Metropolitana	194 (32,3)	407 (67,7)		1,04	0,62 - 1,76
ESTADO					
CONJUGAL					
Com companheiro	114 (33,8)	223 (66,2)	0,425	1	
Sem companheiro	104 (31,0)	232 (69,0)		1,140	0,82 - 1,57
COR PELE					
branca	88 (39,8)	133 (60,2)	0,004	1	
não branca	130 (28,8)	322 (71,2)		1,64	1,16 - 2,30
INSTRUÇÃO					
Médio/superior	90 (46,2)	105 (53,8)	0,000	1	
Até fundamental	128 (26,8)	350 (73,2)		2,34	1,65 - 3,31
OCUPAÇÃO					
Ocupação de nível médio/superior	72 (38,9)	113 (61,1)	0,024	1	
Ocupação até nível fundamental	143 (29,8)	337 (70,2)		1,50	1,05 - 2,14
TABAGISTA					
Não	136 (36,1)	241 (63,9)	0,023	1	
Sim e ex tabagista	82 (27,8)	213 (72,2)		1,46	1,05 - 2,04
COMORBIDADE					
Não	145 (38,0)	237 (62,0)	0,002	1	
Sim	66 (26,1)	187 (73,9)		1,73	1,22 - 2,45
MENARCA					
≤12	98 (35,1)	181 (64,9)	0,211	1	
>12	109 (30,4)	249(69,6)		1,23	0,88 - 1,72
GRAVIDEZ					
Não	15 (44,1)	19 (55,9)	0,118	1	
Sim	198 (31,3)	435 (68,7)		1,73	0,86 - 3,48
NÚMERO DE GESTAÇÕES					
até 2	82 (34,9)	153 (65,1)	0,115	1	
>2	115 (28,9)	283 (71,1)		1,32	0,93 - 1,86
NÚMERO DE FILHOS					
Até 2	105 (35,0)	195 (65,0)	0,033	1	

> 2	82 (27,0)	222 (73,0)		1,45	1,03 - 2,06
CAF					
Sim	38 (50,0)	38 (50,0)	0,001	1	
Não	175 (30,6)	397 (69,4)		2,27	1,40 - 3,68
ESTADIAMENTO					
O					
1A,2A, 1B	121 (50,0)	121 (50,0)	0,000	1	
2B, 3A-B	96 (22,4)	333 (77,6)		3,47	2,47 - 4,87
TIPO					
HISTOLÓGICO					
Adenocarcinoma/ adenoescomocarcinoma	41 (36,0)	73 (64,0)	0,378	1	
Carcinoma epidermoide	177 (31,7)	381 (68,7)		1,21	0,79 - 1,84
TRATAMENTO					
REALIZADO					
Cirurgia ^a	107 (62,2)	65 (37,8)	0,000	1	
RXT +QT/ RXT+QT+BQT	111 (22,2)	390 (77,8)		5,80	4,00 - 8,40

^aCombinada ou não à radioterapia

Na análise multivariada para a demora entre o diagnóstico e final do tratamento superior a 200 dias (**Tabela-16**), foi observado que as mulheres submetidas ao tratamento com radioterapia e quimioterapia apresentaram um risco para demora no término 5,67 vezes maior quando comparadas às mulheres submetidas à cirurgia, independentemente da idade, estadiamento, grau de instrução, cor da pele e comorbidades. E ainda, que as mulheres com nível de instrução até o fundamental apresentaram um risco 1,63 vezes maior para demora até o final do tratamento, quando comparadas às mulheres com grau de instrução até o nível médio ou superior, independentemente da idade, estadiamento, cor da pele, tratamento realizado e comorbidades. Já as mulheres de cor da pele não branca apresentaram um risco para demora até o término do tratamento 1,53 vezes maior do que as mulheres de cor da pele branca, independente de idade, estadiamento, nível de instrução, tratamento realizado e comorbidades.

Tabela 16 - Razões de Chance bruta e ajustada para atraso do tempo ideal no intervalo entre o diagnóstico de câncer de colo de útero ao fim do Tratamento.

<i>Variáveis</i>	<i>OR bruta (IC: 95%)</i>	<i>*OR ajustada (IC: 95%)</i>
Tratamento Realizado		
Cirurgia	1	1
RXT+QT	5,80 (4,00 – 8,40)	5,67 (3,04 – 10,57)
Instrução		
Médio/superior	1	1
Até fundamental	2,34 (1,65 – 3,31)	1,63 (1,08 – 2,46)
Comorbidade		
Não	1	1
Sim	1,73 (1,22 – 2,45)	1,40 (0,92 – 2,13)
Cor Pele		
Branca	1	1
Não Branca	1,64 (1,16 – 2,30)	1,53 (1,05 - 2,24)

* ajustado para Idade, estadiamento e demais variáveis do modelo

Fatores relacionados aos tempos decorridos entre as diferentes condutas terapêuticas

Ao considerarmos os tempos ideais para os diferentes tipos os tratamentos do câncer cervical estabelecidos na literatura (**Tabela 17**), observou-se que 16,9% das mulheres do estudo **iniciaram e terminaram o tratamento** em 60 dias, Dentre as **variáveis referentes a mulher**, verificou-se que, comparadas às mulheres mais velhas (≥ 40 anos), as mulheres com idade < 40 anos levam menos tempo para iniciarem e terminarem o tratamento (30,6% vs. 45,0%). E ainda, mulheres com nível de instrução médio ou superior (44,1%), e que realizaram CAF (71,1%) afetaram positivamente a probabilidade de início e término do tratamento em 60 dias. Dentre as **variáveis relacionadas ao serviço**, as mulheres com estadiamento avançado (19,6%), com tipo histológico carcinoma epidermóide (32,6%), que o tratamento realizado com radioterapia e/ou braquiterapia e/ou quimioterapia (18,4%), afetaram negativamente a probabilidade de início e término do tratamento em 60 dias. Ao analisarmos as razões de chances brutas dos **fatores associados demora > 60 dias entre o início e o fim do tratamento**, observou-se que idade ≥ 40 anos (1,86; IC95% 1,32 -2,61), ter uma instrução de nível até fundamental (OR= 1,74; IC95% 1,23-2,45), não ter realizado a CAF (OR=5,56; IC:95% 3,28-9,43), ter estadiamento avançado (2B, 3A-B) (OR= 6,70; IC95% 4,70-9,52), e ter realizado o tratamento com radioterapia (OR = 27,17; IC95% 13,14 - 56,18) aumentaram significativamente o risco de demora maior que 60 dias entre o início e término do tratamento. Quando realizado o ajuste por idade e estadiamento, as não realização da CAF (OR = 2,86; IC95% 1,61 – 5,08), ter estadiamento avançado (OR = 6,44%; IC95% 4,50 – 9,24) e ter realizado tratamento com radioterapia e quimioterapia (OR = 21,92; IC95% 13,85-34,68) permaneceram fortemente associadas.

Tabela 17 - OR brutas das variáveis para atraso do tempo entre o início e fim do tratamento do câncer do colo de útero.

VARIÁVEIS	Tempo entre o início e final do tratamento		OR bruta (IC:95%)	OR ajustada* (IC:95%)
	≤ 60 dias	> 60 dias		
	N (%)	N (%)		
	89 (16,9)	438 (83,1)		

IDADE				
< 40	91(45,0)*	111(55,0)	1	1
≥ 40	144(30,6)*	327(69,4)	1,86 (1,32 -2,61)	1,24 (0,84-1,82)
CIDADE				
Outras cidades/Estados	31(43,10)	41 (56,9)	1	1
Rio de Janeiro/Região Metropolitana	204(33,9)	397(66,1)	1,14 (0,89-2,41)	1,02 (1,00-1,03)
COR PELE				
branca	86 (38,9)	135 (61,1)	1	1
não branca	149(33,0)	303(67,0)	1,30 (0,93-1,80)	1,27 (0,87 – 1,83)
INSTRUÇÃO				
médio/superior	86 (44,1)*	109(55,9)	1	1
nenhuma/fundamental	149(31,2)*	329(68,8)	1,74 (1,23-2,45)	1,14 (0,76 – 1,71)
CAF				
Sim	54 (71,1)*	22 (28,9)	1	1
Não	175(30,6)*	397(69,4)	5,56 (3,28-9,43)	2,86 (1,61 – 5,08)
ESTADIAMENTO				
1A,2A, 1B	150(62,0)*	92 (38,0)	1	1
2B, 3A-B	84 (19,6)*	345(80,4)	6,70 (4,70-9,52)	6,44 (4,50 – 9,24)
TIPO HISTOLÓGICO				
Adenocarcinoma/adenocarcinoma	52 (45,6)*	62 (54,4)	1	1
Carcinoma epidermoide	182 (32,6)*	376 (67,4)	1,73 (1,15 – 2,60)	1,30 (0,82 – 2,06)
TRATAMENTO REALIZADO				
Cirurgia ^a	143(83,1)*	29 (16,9)	1	1
RXT +QT/ RXT+QT+BQT	92 (18,4)*	409(81,6)	27,17 (13,14 - 56,18)	21,92 (13,85-34,68)

* p-valor ≤0,05; ajustado para Idade, estadiamento; ^aCombinada ou não à radioterapia

Quando observamos os intervalos de tratamento entre radioterapia e braquiterapia, o percentual de mulheres que realizaram o fim da radioterapia e início da braquiterapia no tempo ideal (até 14 dias), foi de 2,8%, enquanto o percentual das mulheres que realizaram em até 56 dias o início da radioterapia e fim da braquiterapia foi de 0,7%. Dentre as **variáveis relacionadas à mulher** que apresentaram uma estimativa de risco para o atraso do fim da radioterapia e início da braquiterapia estão as mulheres ≥ 40 anos (1,6%), enquanto que as mulheres que levaram mais tempo para realizar o tratamento entre início da radioterapia e fim da braquiterapia estão as maiores de 40 anos (0,6%) e aquelas que residem no Rio de Janeiro e/ou região metropolitana (5,9%). Das **variáveis relacionadas ao serviço** nenhuma das analisadas apresentaram significância estatística para nenhum dos intervalos dos tratamentos (**Tabela 18**).

Tabela 18 – Distribuição das características sócio-demográficas, clínicas, reprodutivas e de tratamento, relacionadas às condutas com radioterapia e braquiterapia no tratamento do câncer de colo do útero

Variável	Tempo entre o fim da RXT e início da BQT N- 427 (%)			Teste X ² <i>p-valor</i>	Tempo entre o Início da RXT e fim da BQT N- 427 (%)			Teste X ² <i>p-valor</i>
	≤ 14 dias 12 (2,8)	15 - 30 dias 11 (2,6)	> 30 dias 404 (94,6)		≤56dias 3 (0,7)	57-90dias 28 (6,6)	> 90 dias 396(92,7)	
VARIÁVEIS RELACIONADAS A PACIENTE								
Idade	7 (6,4)*	6 (5,5)	96(88,1)	0,002	1 (0,9)*	13 (11,9)*	95 (87,2)	0,030
<40	5 (1,6)*	5 (1,6)	308(969)		2 (0,6)*	15(4,7)*	301(94,7)	
≥ 40								
Cidade				0,479				0,050
Rio de Janeiro/Região Metropolitana	11 (2,8)	9 (2,3)	371(94,9)		2 90,5)	23 (5,9)*	366(93,6)	
Outras cidades/Estados	1 (2,8)	2 (5,6)	33 (91,7)		1 (2,8)	5 (13,9)*	30 (83,3)	
Estado Conjugal				0,254				0,550
Sem companheiro	6 (2,7)	3 (1,4)	212(95,9)		2 (0,9)	12 (5,4)	207(93,7)	
Com companheiro	6 (2,9)	8 (3,9)	192(93,2)		1 (0,5)	16 (7,8)	189(91,7)	
Cor (N= 671)				0,193				0,298
branca	3 (2,3)	6 (4,7)	120(93,0)		0 (0,0)	11 (8,5)	118(91,5)	
não branca	9 (3,0)	5 (1,7)	284(95,3)		3 (1,0)	17 (5,7)	278(93,3)	
Instrução (N = 671)				0,992				0,438
nenhuma/fundamental	9 (2,8)	8 (2,5)	300(94,6)		3 (0,9)	19 (6,0)	295(93,1)	
médio/superior	3 (2,7)	3 (2,7)	104(94,5)		0 (0,0)	9 (8,2)	101(91,8)	
Ocupação (N = 663)				0,443				0,963
Ocupação até nível fundamental	7 (2,2)	8 (2,6)	296(95,2)		2 (0,6)	20 (6,4)	289(92,9)	
ocupação nível médio e superior	2 (1,7)	4 (3,3)	114(95,0)		0 (0,0)	7 (5,8)	113(94,2)	

Renda Familiar (N = 577)

< =2SM	5 (2,2)	6 (2,6)	220(95,2)	0,867	1 (0,4)	14 (6,1)	216(93,5)	0,890
>2SM	4 (3,0)	3 (2,3)	126(94,7)		1 (0,8)	9 (6,8)	123(92,5)	

Consumo de bebida alcoolica

Não	7 (3,6)	2 (1,0)	184(95,3)	0,284	1 (0,5)	10 (5,2)	182(94,3)	0,594
Ex alcoolista	1 (1,1)	3 (3,2)	89 (95,7)		1 (1,1)	5 (5,4)	87 (93,5)	
Sim	4 (2,9)	6 (4,3)	130(92,9)		1 (0,7)	13 (9,3)	126(90,0)	

Consumo de tabaco

Não	8 (3,5)	7 (3,0)	216(93,5)	0,722	1 (0,4)	16 (6,9)	214(92,6)	0,454
Ex tabagista	2 (2,0)	1 (1,0)	96 (97,0)		0 (0,0)	6 (6,1)	93 (93,9)	
Sim	2 (2,1)	3 (3,1)	91 (94,8)		2 (2,1)	6 (6,2)	89 (91,7)	

Gravidez

Não	0 (0,0)	1 (5,3)	18 (94,7)	0,572	0 (0,0)	2 (10,5)	17 (89,5)	0,726
Sim	12 (2,9)	10 (2,5)	386(94,6)		3 (0,7)	26 (6,4)	379(92,9)	

Número de Filhos

Até 2	8 (4,2)	6 (3,1)	177 (92,7)	0,136	1 (0,5)	13 (6,8)	177 (92,7)	0,645
>2	4 (2,0)	2 (1,0)	196 (97,0)		2 (1,0)	10 (5,0)	190 (94,1)	

VARIÁVEIS**RELACIONADAS AO SERVIÇO****Estadiamento (N = 664)**

1A,2A, 1B	1 (1,2)	2 (2,4)	82 (95,5)	0,589	0 (0,0)	8 (9,4)	77 (90,6)	0,347
2B, 3A-B	11 (3,2)	9 (2,6)	322 (94,2)		3 (0,9)	20 (5,8)	319 (93,3)	

Tipo Histológico**(CAT2): (N = 665)**

Carcinoma epidermoide	10 (2,7)	8 (2,2)	350 (95,1)	0,399	3 (0,8)	22 (6,0)	343 (93,2)	0,386
adenocarcinoma/adenoes camocarcinoma	2 (3,4)	3 (5,1)	54 (91,5)		0 (0,0)	6 (10,2)	53 (89,8)	

Tratamento Realizado**(N= 666)**

Cirurgia ^a	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (100,0)	0,534	0 (0,0)	1 (4,8)	20 (95,2)	0,870
-----------------------	---------	---------	------------	-------	---------	---------	-----------	-------

RXT+QT/ RXT+QT+BQT	12 (3,0)	11 (2,7)	383 (94,3)	3 (0,7)	27 (6,7)	376 (92,6)
-----------------------	----------	----------	------------	---------	----------	------------

*p-valor $\leq 0,05$; ^a cirurgia isolada ou combinada com radioterapia

Na análise bruta dos **fatores associados ao atraso entre o fim da teleterapia início da braquiterapia (Tabela 19)**, observamos que residir no Rio de Janeiro ou região metropolitana (OR=4,67; IC95% 1,14-19,06), se apresentou como fator de risco para este atraso, independente do estadiamento. Observamos porém, que na análise bruta o grau de instrução médio/superior apresentou significância estatística (OR= 3,34; IC95% 1,04-10,74).

Tabela 19 - Razões de chances brutas e ajustadas para atraso entre o fim da radioterapia e início da braquiterapia no tratamento do câncer de colo do útero.

VARIÁVEIS	Tempo entre fim RxT início BqT		OR bruta (IC:95%)	OR ajustada* (IC:95%)
	≤ 30 dias N(%)	> 30 dias N(%)		
	15 (2,8)	319 (605)		
IDADE				
< 40	30 (27,5)	79 (72,5)	1	1
≥ 40	36 (11,3)	282(88,7)	2,66 (0,81-8,71)	2,35(0,69-7,99)
CIDADE				
Outras cidades/Estados	6 (14,3)	36 (85,7)	1	1
Rio de Janeiro/ Região Metropolitana	16 (4,2)	369(95,8)	4,86 (1,20- 19,64)	4,67(1,14-19,06)
ESTADO				
CONJUGAL				
Sem companheiro	9 (4,2)	204(95,8)	1	1
Com companheiro	13 (6,1)	201(93,9)	1,03(0,32-3,30)	1,01(0,31-3,22)
COR PELE				
Não branca	41 (13,8)	257(86,2)	1	1
Branca	25 (19,4)	104(80,6)	1,59(0,42-6,03)	1,50(0,39-5,73)
INSTRUÇÃO				
Até Fundamental	10 (3,2)	302(96,8)	1	1
médio/superior	12 (10,4)	103(89,6)	3,34 (1,04- 10,74)	2,98(0,88- 10,04)
OCUPAÇÃO				
Ocupação até nível fundamental	7 (3,3)	203(96,7)	1	1
Ocupação nível médio e superior	5 (7,7)	60 (92,3)	2,41(0,74-7,89)	2,15(0,64-7,23)
COMORBIDADE				
Não	43 (18,2)	193(81,9)	1	1
Sim	20 (12,2)	144(87,8)	2,04(0,53-7,90)	1,92(0,49-7,47)
ESTADIAMENTO				
1A - B, 2A	4 (7,5)	49 (92,5)	1	1
2B, 3A - B	8 (3,6)	216(96,4)	2,20(0,63-7,61)	1,79(0,49-6,49)

*ajustada por estadiamento

Na análise das razões de chances brutas para o *tempo entre o início da teleterapia e final da braquiterapia (Tabela 20)*, considerando um ponto de corte de 90 dias, foi

observado que a idade ≥ 40 anos (OR=2,60; IC95% 1,24-5,49) e residir no Rio de Janeiro ou região Metropolitana (OR=2,92; IC95% 1,11-7,7), estiveram positivamente associados ao risco de atraso entre o início da teleterapia e final da braquiterapia. Após o ajuste por idade e estadiamento, essas variáveis permaneceram fortemente associados, e com significância estatística.

Tabela 20 - Razões de Chance Bruta e ajustada para atraso do tempo ideal para início do tratamento da radioterapia e fim da braquiterapia no tratamento do câncer de colo do útero.

VARIÁVEIS	Tempo entre início da RxT e fim BqT		OR bruta (IC:95%)	OR ajustada* (IC:95%)
	≤ 90 dias N(%)	> 90 dias N(%)		
	31 (5,9)	396 (75,1)		
IDADE				
< 40	14 (12,8)	95 (87,2)	1	1
≥ 40	17 (5,3)	301 (94,7)	2,60(1,24-5,49)	2,54(1,19-5,43)
CIDADE				
Outras cidades/Estados	6 (16,7)	30 (83,3)	1	1
Rio de Janeiro/Região Metropolitana	25 (6,4)	366 (93,6)	2,92(1,11-7,7)	2,28(0,85-6,01)
COR PELE				
branca	11 (8,5)	118 (91,5)	1	1
não branca	20 (6,7)	278 (93,3)	1,30(0,60-2,78)	1,29(0,59-2,82)
INSTRUÇÃO				
Nenhuma/Fundamental	22 (6,9)	295 (93,1)	1	1
Médio/Superior	9(8,2)	101 (91,80)	1,19(0,54-2,68)	1,34(0,56-3,17)
OCUPAÇÃO				
Ocupação até nível fundamental	43 (13,8)	268 (86,2)	1	1
ocupação nível médio e superior	22 (19,5)	91 (80,5)	1,00(0,43-2,31)	1,62(0,66-3,96)
COMORBIDADE				
Não	22 (9,3)	214 (90,7)	1	1
Sim	8 (4,9)	156 (95,1)	2,00(0,87-4,62)	1,09(0,42-2,8)
ESTADIAMENTO				
1A - B, 2A	8 (9,4)	77 (90,6)	1	1
2B, 3A - B	23 (6,7)	319 (93,3)	1,44(0,62-3,34)	1,16(0,49-2,78)

*ajustada por idade e estadiamento

Efeito dos tempos de espera para a referência e tratamento na sobrevida das mulheres com câncer cervical, estágio 1A-3B

A sobrevida global em 36 meses da coorte estudada foi de 70,2%, sendo observada maior sobrevida para o estadiamento-I (87,3%) e pior sobrevida para o estadiamento-III (54,8%). Entre as mulheres com estadiamento-I, o tempo de espera entre o início e o término do tratamento parece ter afetado significativamente a sobrevida em 36 meses, de modo que as mulheres que completaram o tratamento em até 60 dias, apresentaram melhor sobrevida (97,4%), quando comparadas àquelas que levaram mais de 60 dias para completar o tratamento (72,9%). Já entre as mulheres com estadiamento-II, as mulheres que levaram menos tempo para completar o tratamento apresentaram uma sobrevida estatisticamente menor (42,9%), do que as mulheres que levaram mais de 60 dias para completar o tratamento (76,9%). Já entre as mulheres com estadiamento-III, aquelas que levaram até 60 dias entre o diagnóstico e o primeiro tratamento (0,0% vs 57,1%), as que levaram até 120 dias entre o diagnóstico e final do tratamento (0,0% vs 62,4%), e as que levaram até 60 dias entre o início e término do tratamento (30,4% vs 67,8%) apresentaram pior sobrevida em 36 meses (**Tabela 21**).

Tabela 21. Sobrevida câncer específica em 36 meses referentes aos tempos de espera até o manejo terapêutico de uma coorte hospitalar de mulheres com câncer cervical no Rio de Janeiro.

Variável	Sobrevida a 36 meses N = 195	Sobrevida por estágio			^a Log-Rank: 95% p-valor
		Estádio-I (%) N = 62 (31,8%)	Estádio-II (%) N = 58 (29,7%)	Estádio-III (%) N = 75 (38,5%)	
Sobrevida Global	70,2%	87,3%	72,7%	54,8%	0,000
^b Tempo diagnóstico e atendimento na referência					
≤ 30 dias	70,1%	89,5%	70,2%	58,3%	0,854
> 30 dias	70,6%	85,7%	75,8%	50,6%	
Tempo diagnóstico e 1º tratamento					
≤ 60 dias	61,0%	100,0%	100,0%	*0,0%	0,294
> 60 dias	70,7%	87,0%	71,4%	*57,1%	
Tempo					

diagnóstico e final do tratamento						
≤ 120 dias	64,0%	100,0	-	*0,0%	-	
> 120 dias	71,3%	82,9%	72,7%	*62,4%		
Tempo início e término do tratamento						
≤ 60 dias	66,7%	*97,4%	*42,9%	*30,4%		0,001
> 60 dias	72,7%	*72,9%	*76,9%	*67,8%		
Tempo fim da RxT e início da BQT						
≤ 30 dias	66,7%	100,0%	50,0%	-	-	
> 30 dias	69,5%	81,9%	77,1%	56,1%		
Tempo início da RxT e fim da BQT						
≤ 90 dias	68,8%	33,3%	72,7%	100,0%		0,370
> 90 dias	75,3%	87,4%	77,5%	68,0%		

*P-valor do Log-Rank $\leq 0,05$; ^aLog-Rank95% *p*-valor entre os estratos; ^bApenas entre as mulheres que chegaram com o diagnóstico

Quando avaliada o efeito dos tempos de espera para atendimento no hospital de referência e manejo terapêutico na sobrevida em 36 meses, categorizando o estadiamento segundo a indicação do tratamento (**Tabela 22**), verificou-se que a sobrevida global em 36 meses das mulheres com estadiamentos cujo tratamento primário é a cirurgia (estadio 1A-B, 2A) foi estatisticamente maior (87,9%) quando comparada á sobrevida das mulheres cujo estadiamento demandavam a radioterapia (estadio 2B, 3A-B) como tratamento primário (62,1%). A sobrevida no primeiro grupo (1A-B, 2A) foi estatisticamente afetada pelo tempo de início e término do tratamento (≤ 60 dias: 97,4% vs. > 60 dias: 75,2%), e pelo tempo decorrido entre o início da radioterapia e fim da braquiterapia (≤ 90 dias: 33,3% vs. > 90 dias: 88,8%). Por outro lado, entre as mulheres do segundo grupo (estadio 2B, 3A-B), o tempo de espera entre o diagnóstico e o final do tratamento ≤ 120 dias (0,0% vs. 66,8%) e o tempo de espera até 60 dias entre início e término do tratamento (32,9% vs. 72,1%) afetaram negativamente a sobrevida em 36 meses.

Tabela 22. Sobrevida câncer específica em 36 meses referentes aos tempos de espera até o manejo terapêutico, segundo estágio definidor de tratamento, da coorte hospitalar de mulheres com câncer cervical no Rio de Janeiro.

Tempos de Espera	Sobrevida por estágio (%)		^a Log-Rank: 95% <i>p</i> -valor
	Estadio: 1A-B, 2A	Estadio: 2B, 3A-B	
	N = 64 (32,8%)	N = 131 (67,2%)	
Sobrevida Global	87,8%	62,1%	0,001

^bTempo diagnóstico e atendimento na referencia			
≤ 30 dias	89,9%	62,5%	0,946
> 30 dias	86,2%	61,9%	
Tempo diagnóstico e 1º tratamento			
≤ 60 dias	100,0%	40,0%	0,233
> 60 dias	87,3%	63,1%	
Tempo diagnóstico e final do tratamento			
≤ 120 dias	100,0%	*0,0%	0,000
> 120 dias	83,7%	*66,8%	
Tempo início e término do tratamento			
≤ 60 dias	*97,4%	*32,9%	0,000
> 60 dias	*75,2%	*72,1%	
Tempo fim da RxT e início da BQT			
≤ 30 dias	100,0%	0,0%	0,635
> 30 dias	82,4%	63,6%	
Tempo início da RxT e fim da BQT			
≤ 90 dias	*33,3%	76,9%	0,492
> 90 dias	*88,8%	72,1%	

*P-valor do Log-Rank $\leq 0,05$; ^aLog-Rank95% *p-valor* entre os estratos; ^bApenas entre as mulheres que chegaram com o diagnóstico

7- DISCUSSÃO

O atraso para a realização do tratamento do câncer do colo de útero pode acontecer em vários momentos. Esse intervalo para o tratamento diminui a possibilidade de um melhor prognóstico no tratamento dessas mulheres (CHOAN et al., 2005), dado que pode ocorrer a mudança do estadiamento inicial para o estadiamento avançado (DELANEY et al., 2004). Obviamente que uma série de fatores ligados ao acesso ao sistema de saúde tais como acesso ao atendimento e exames complementares, qualidade do atendimento e dos exames, além dos protocolos de atendimentos poderiam afetar tanto o tempo até o atendimento na unidade hospitalar de referência, quanto o início e término do tratamento (GYENWALI et al., 2013; ZAPKA et al., 2010; EGGLESTON et al., 2007). No entanto, a literatura tem mostrado que fatores ligados à paciente como idade, nível educacional, ocupação, número de filhos, etc, também poderiam influenciar os tempos de espera dessas mulheres, de forma independente ou combinada aos fatores ligados aos serviços de saúde (BERRAHO et al., 2012; NELSON et al., 2002; GYENWALI et al., 2013).

Assim, o presente estudo observou que a população de mulheres com câncer cervical tratável, atendidas no HC-II/INCa apresentou características semelhantes às populações de outros estudos, em que a maioria das mulheres apresentavam idade acima de 40 anos (GYENWALI et al., 2014), embora tenhamos observados um elevado percentual de mulheres jovens (≤ 40 anos: 30%), sendo confirmado pelo elevado percentual de mulheres que não entraram na menopausa (55,1%). Outra característica apresentada é o alto percentual de mulheres alcoolistas (31,8%) e a gestação precoce (15-19 anos: 52,2%) que pode expressar as questões sociais vividas por esta mulher. Além disso, a população do estudo apresentou alta prevalência de fatores ligados ao risco de infecção por HPV e câncer cervical como a sexarca precoce (≤ 16 anos 41,2%) e tabagismo (atual: 21,4%; ex-tabagista; 22,5%). O elevado percentual de mulheres com estadiamento avançado (2B, 3A-B: 63,7%) poderia explicar o alto percentual de mulheres submetidas à radioterapia combinada à quimioterapia (74,4%) e corroboram com os achados de Choan et al (2005) no Canadá onde foi observado um elevado percentual de mulheres com câncer cervical diagnosticadas em estadiamento avançado (64%) entre 1991 e 2001. Um estudo de base hospitalar realizado no Rio de Janeiro observou que entre as mulheres atendidas entre 1999 e 2004, a maioria das mulheres com diagnóstico de câncer cervical apresentavam estadiamento avançado (68,31%), e que 98,7% das mulheres com estadiamento II e 99,6%

com estadiamento III (99,6%), realizaram radioterapia como tratamento principal (CARMO et al., 2010).

A análise estratificada por estadiamento revelou que as mulheres com estadiamento inicial apresentam um maior status sócioeconômico, embora tenham um percentual de mulheres com idade < 40 anos (44,6%), próximo do percentual das mulheres mais velhas (55,4%). Por outro lado, as mulheres com estadiamento avançado são bem mais velhas. O maior percentual daquelas com companheiro estavam no grupo com estadiamento inicial, diferindo do grupo das mulheres com estadiamento avançado, onde a maioria estavam sem companheiro e apresentaram menor nível educacional e pior ocupação, sugerindo que as mulheres com estadiamento avançado apresentaram menor apoio social e pior nível socioeconômico. Esses achados corroboram com outros estudos, que mostram que mulheres mais velhas e com menor grau de escolaridade, tem um maior percentual de estadiamento avançado (GYENWALI et al., 2013; GYENWALI et al., 2014; CARMO et al., 2011).

O tempo decorrido entre a **realização da biópsia e primeiro atendimento na referência**, pode representar uma deficiência no sistema de rastreamento do câncer do colo de útero, o que pode refletir a má qualidade na realização do exame (BERRAHO et al., 2012), ou um inapropriado sistema de encaminhamento das pacientes para o tratamento (STUART et al., 1997). Uma análise retrospectiva realizada em Ontário, Canadá, em um Centro de Referência em Câncer, no período de 1982 a 1991, mostrou que a mediana de tempo do diagnóstico até o primeiro atendimento na referência foi de até 2 semanas (14 dias) (MACKILLOP et al., 1994). Outro estudo, de base populacional, realizado em Ontário, entre 2001 e 2002 apresentou uma mediana de 2,4 semanas (16,8 dias) entre o diagnóstico e o atendimento na unidade de referência (BENK et al., 2006). Um inquérito nacional realizado entre 2006 e 2007, na Dinamarca, apresentou um tempo de espera entre 0-16 dias (mediana de 1 dia) para câncer ginecológico (ROBINSON et al., 2009). No entanto, os resultados do presente estudo mostraram que a mediana de tempo do intervalo entre o diagnóstico e a referência no período estudado foi de 29 dias sendo maior que o tempo observado no estudo do Canadá em 2006. Observou-se ainda que a mediana de atraso aumentou mais que o dobro ao longo dos anos estudados (2012: 28 dias; 2013: 27 dias; 2014: 41 dias). Por outro lado, um estudo transversal, no Nepal, em 2012, mostrou que 78,4% das mulheres com alguma instrução conseguiram que esse atendimento na referência ocorresse em menos de 7 dias (GYENWALI et al., 2014), sugerindo que fatores

sócioeconômicos tenha uma relação com o atraso no diagnóstico de câncer cervical (ROBINSON et al., 2011). Nossos resultados sugerem que os fatores relacionados ao nível sócioeconômico, tais como cor da pele não branca, com renda familiar menor ou igual a 2 salários mínimo e com idade da menarca até 12 anos, estejam associados ao maior tempo até a referência de modo que a estimativa de risco dessas variáveis para este atraso, estiveram fortemente associadas ao tempo decorrido entre o diagnóstico e o atendimento na unidade de referência. Além disso, o maior tempo até a referência observado em mulheres não brancas mesmo após o ajuste pela idade, estadiamento e renda, sustentam a existência de uma desigualdade de acesso relacionada à cor da pele no Brasil, embora isto mereça uma investigação mais apurada uma vez que esta diferença pode estar ligada tanto a um comportamento de grupo social (busca de formas alternativas de cura como religião, métodos alternativos de tratamento, etc) quanto a um menor acesso aos serviços de saúde em função de piores condições de vida (GYENWALI et al., 2013; GULLATTE et al., 2010; NELSON et al., 2002; MITCHELL et al., 2002).

Já o fato das mulheres com estadiamento inicial apresentarem maior risco de atraso até a referência, independente da idade, cor da pele e renda, pode ser explicado pela urgência em se atender a mulher que chega à referência com estadios mais avançados, tomando a preferência de atendimento independente de um diagnóstico conclusivo, devido aos sintomas clínicos que essa mulher geralmente apresenta, tais como sangramento e dor. Características semelhantes a estas foram apresentadas por um estudo, em 2002, que descreveu as mulheres com maior tempo para o atendimento na referência apresentavam um menor nível de instrução, porém o intervalo considerado como atraso foi de apenas > 7 dias (GYENWALI et al., 2014). Por outro lado, para a realização da CAF, as mulheres são encaminhadas das Unidades Municipais de Saúde para os Polos de Referência indicadas pelo Município. Porém antes da realização da CAF essas mulheres, em geral, realizam ainda o exame de colposcopia. Assim, desde o momento que as mulheres iniciam o processo de encaminhamento para a realização do exame (colposcopia)/procedimento (CAF) até a sua realização, ela segue todos os passos do fluxo do sistema até que seja encaminhada à Unidade de Tratamento, percorrendo um caminho mais longo, e, portanto, tendo uma maior demora até o atendimento na Referência.

O tempo decorrido entre o **diagnóstico e o início do primeiro tratamento**, tem uma estreita relação com o sistema de atendimento na instituição de referência. A partir do momento da matrícula na instituição, a mulher dependerá basicamente da condução do

sistema da Referência e de seu grau de compreensão do fluxo até o tratamento para iniciá-lo. Apesar do tempo ideal recomendado pela NHS/UK guidelines ser de 62 dias (NHS Improvement, 2015), e de uma portaria do Ministério da Saúde determinar que o tempo para início do tratamento é de 60 dias a partir do diagnóstico (Brasil/MS, 2013), nossos resultados mostraram que a mediana de tempo é quase duas vezes maior que o recomendado (117 dias). Comparando com um estudo retrospectivo realizado entre 1990 e 2001, em Ottawa, observou que 81% das mulheres iniciaram o tratamento em até 56 dias (CHOAN et al., 2005), enquanto em Ontário (1982-1991) 80% das mulheres realizam o tratamento em até 14 dias (2 semanas); (MACKILLOP et al., 1994). Em outros dois estudos, uma auditoria retrospectiva em Auckland (2003 e 2007) e um estudo de base populacional em Ontário (2001 e 2002), mostraram que as medianas de tempo para o início do tratamento variou entre 39,9 dias e 97 dias (BENK et al., 2006; CAPELLE et al., 2011).

Apesar do elevado percentual de atraso para o início do tratamento nossos resultados sugerem que as mulheres que iniciaram o tratamento com menos de 60 dias eram mais jovens, brancas, com maior nível sócio econômico, com maior nível educacional, cuja ocupação conferia maior renda, que tiveram até 2 gestações, e com até 2 filhos. Portanto, as mulheres que apresentaram uma elevada estimativa de risco de atraso para o início do tratamento foram aquelas com idade avançada, cor da pele não-branca, com baixo nível socioeconômico, com instrução até fundamental, ocupação sem renda ou até o fundamental, renda familiar ≤ 2 salários mínimos, e que tiveram mais de 2 filhos. Essas variáveis se mantiveram significativamente associadas ao atraso para o início do tratamento, mesmo após ajustadas para o nível de instrução, idade e cor da pele. Resultados semelhantes foram observados por Giwa-Ashing e colaboradores (2013) em um estudo de base mista (hospitalar e populacional), entre 2008 e 2011, realizado na Califórnia, que demonstrou que fatores como idade > 50 anos, menor status sócio econômico, e baixa escolaridade também estiveram fortemente associados ao atraso de mais de 60 dias entre o diagnóstico e início do tratamento.

Tais achados podem ser explicados pelo fato de os fatores relacionados à mulher (idade, baixo nível sócio econômico, e conseqüentemente menor nível de instrução), podem estar relacionados a uma maior dificuldade de compreensão dos processos e preparos para o tratamento, do fluxo do mesmo, além da provável falta de apoio social para realização desse tratamento. Estudos apontam que mulheres sem companheiro tem maior

relação com o atraso até a referência, sugerindo que a existência de uma rede social de apoio (esposo, familiares, amigos, etc) podem ter uma influência direta no tempo que uma mulher pode levar entre o diagnóstico de câncer cervical e o início do tratamento (ROBINSON, et al, 2011; GIWA-ASHING, et al, 2013). Por outro lado, os fatores relacionados ao sistema de saúde (especialmente ligados ao tratamento com telerapia e braquiterapia), podem estar associados às questões de organização e/ou sobrecarga de demanda para o atendimento dessa mulher que chega à unidade de referência. Resultados de um estudo de base mista (hospitalar e populacional) na Califórnia entre 2008 e 2011, mostra que fatores como o acesso aos cuidados de saúde podem afetar negativamente o tempo de espera para o tratamento (GIWA-ASHING, et al, 2013). Podemos considerar ainda que a sobrecarga nas agendas da equipe médica poderiam ocasionar demoras nas consultas de preparo para o tratamento, bem como nas marcações de exames essenciais ao início do tratamento, como hemogramas, exames de imagem, etc. Por outro lado não podemos descartar a possibilidade de que o estadiamento avançado com que essas mulheres chegam à unidade de referência esteja diretamente relacionada às piores condições clínicas da mesma e podendo postergar ainda mais o início do tratamento no tempo esperado.

O intervalo de tempo entre o **diagnóstico e o fim do tratamento** expressa a eficiência do processo de resolução do problema de saúde enfrentado pela mulher diagnosticada com câncer cervical. Embora este intervalo de tempo inclua os intervalos de tempo avaliados anteriormente, ele é afetado pelo efeito dos fatores ligados à mulher (ex. grau de instrução, ocupação, compreensão das etapas do tratamento, comorbidades, etc) combinados às barreiras enfrentadas por elas no sistema de saúde (dificuldades de atendimento imediato, tempo para a marcação dos exames complementares, etc). Este intervalo de tempo poderia então afetar a resposta ao tratamento que poderia influenciar a sobrevida das mulheres com diagnóstico de câncer cervical.

A população do presente estudo apresentou uma mediana de 262 dias entre o diagnóstico e término do tratamento. Obviamente que este resultado pode estar sofrendo o efeito confundidor do estadiamento e do tipo de tratamento implementado, uma vez que 69% das mulheres em estadiamento inicial foram submetidas à cirurgia, enquanto 99,1% das mulheres com estadiamento avançado foram submetidas à radioterapia e quimioterapia. O efeito desses fatores no tempo de espera entre os sintomas e o término do tratamento de mulheres com câncer ginecológico pode ser observado no inquérito nacional

realizado por Robinson e colaboradores (2009) na Dinamarca, em mulheres cujo diagnóstico ocorreu entre outubro de 2006 e dezembro de 2007. Os autores observaram que as mulheres com câncer cervical tiveram um tempo mediano de atraso de 99 dias, com 10% das pacientes apresentando um tempo total de atraso maior que um ano (≥ 430 dias). Quando avaliado o tempo de espera entre a referência e a data da cirurgia das mulheres com câncer cervical, observou-se um tempo mediano de 61 dias, com 10% delas esperando um tempo de 175 dias.

No presente estudo o tempo total foi definido como o tempo entre a data do diagnóstico histopatológico e a data da última sessão de tratamento. Assim, considerando o tempo, estabelecido por lei, de 60 dias entre o diagnóstico e início do tratamento e mais 60 dias esperados para o término da radioterapia, que é o tratamento mais longo, ficou estabelecido como ponto de corte para o tempo total uma espera de até 120 dias. Desta forma, observou-se que dentre as mulheres que fizeram cirurgia como tratamento principal apenas 39,5% apresentaram um tempo entre o diagnóstico e término do tratamento dentro do esperado (< 120 dias). Este atraso poderia ser parcialmente explicado pelo fato de que algumas mulheres em estadiamento inicial (ex. estadio 1B1), que recebem a cirurgia como tratamento principal, acabam recebendo radioterapia complementar em função do comprometimento das margens cirúrgicas. Já entre as mulheres submetidas à radioterapia como tratamento principal, apenas 5,8% apresentaram um tempo total dentro do esperado. Este resultado também poderia ser explicado em parte pelos sintomas relacionados à doença e à idade avançada deste grupo de pacientes. Os sintomas mais frequentes do câncer cervical avançado podem incluir sangramento anormal, que é o caso de grande parte das mulheres diagnosticadas com câncer cervical. Entretanto, em mulheres jovens que ainda menstruam, o sangramento não pode ser considerado sintoma de doença.

Em nosso estudo, a análise multivariada mostrou que, independentemente da idade, estadiamento, instrução, cor da pele e comorbidades, o tratamento com a radioterapia aumentou o risco de atraso no tempo entre o diagnóstico e fim do tratamento (5,67 vezes maior) quando comparado à cirurgia. Este resultado poderia ser explicado pelo fato de que o tratamento com radioterapia combinada à quimioterapia pode ser suspenso em vários momentos e por motivos diversos, tais como as condições clínicas dessa mulher até concluir o tratamento proposto (anemias, nível do nadir da hemoglobina) que levam os profissionais a não manter o agendamento para a realização no tempo adequado desse tratamento até sua conclusão. Um estudo de base hospitalar realizado em mulheres com

diagnóstico de câncer cervical tratadas com radioterapia curativa no Canadá, mostrou que o baixo nível do nadir da hemoglobina esteve fortemente associado ao atraso para o início do tratamento radioterápico e esteve associado às falhas no tratamento, já que o efeito terapêutico da radiação é dependente do aporte de oxigênio na célula neoplásica (CHOAN et al., 2004). Outra possível explicação seria a organização e a disponibilidade de aparelhos e radioterapia em funcionamento adequado para atender a demanda gerada pela instituição. Na instituição estudada, o tratamento radioterápico, neste período, era realizado na própria Unidade de tratamento ou encaminhada para dois outros hospitais que tinham convênio com a instituição de referência para a realização desse tratamento (Hospital Mário Kraeff e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho), o deslocamento para esses hospitais poderia ser um fator complicador para a realização desse tratamento em tempo ideal.

Além do tratamento radioterápico, o grau de instrução e a cor da pele também apresentaram uma associação independente, com o atraso entre o diagnóstico e término do tratamento. Embora esses fatores sejam considerados variáveis substitutas do nível socioeconômico, o baixo nível de instrução poderia também expressar a dificuldade da mulher em compreender o fluxo e processos necessários ao tratamento (ex. realização de exames complementares, passo a passo para agendamento das sessões de tratamento, etc). Por outro lado, a cor da pele não-branca poderia estar indicando tanto um comportamento de grupo ligado à cultura (buscas alternativas de curas através da religião [neopentecostais, espiritualistas e candomblé]), quanto uma maior prevalência de anemia, que é mais comum entre os indivíduos de cor da pele negra ou mestiça, comparados aos brancos, que poderia levar a uma maior dificuldade em atingir o níveis de hemoglobina ideais necessário para o início da radioterapia e/ou na continuação do tratamento.

Os tempos de espera avaliados acima apresentaram uma distribuição não-normal, indicando que o maior potencial para a otimização dos desfechos clínicos pode estar no grupo de pacientes que apresentaram um tempo de espera muito longo. Assim, as características dos pacientes que apresentaram os maiores tempos de espera, como a complexidade das vias de diagnóstico, devem ser investigadas no futuro para garantir que as intervenções sejam feitas para se obter o os melhores resultados possíveis para as pacientes com câncer cervical.

Tempos decorridos entre o início e o término dos diferentes tipos de tratamento

Após a entrada na unidade de referência e tendo dado início ao tratamento, a mulher com câncer cervical ainda pode apresentar fatores inerente a elas e/ou enfrentar

barreiras que afetariam o tempo ótimo entre **início e término do tratamento**. No presente estudo observou-se que o tempo mediano entre início e término do tratamento foi de 140 dias, com 5% das mulheres levando mais que 291 dias. Considerando que de acordo com a literatura o tempo ideal entre o início do tratamento com radioterapia complementado com braquiterapia é de 56 dias, o ponto de corte utilizado como caracterização do atraso foi de 60 dias. Em um estudo realizado por Capelle e colaboradores (2011) em mulheres (Maori, Pacífico, Asiática, Europeia e outras) com diagnóstico de câncer cervical estágio IB1-IVA entre 2003 e 2007 na Nova Zelândia, os autores observaram que o tempo mediano decorrido entre início e término do tratamento nesta população foi de 51 dias. Sendo que entre as pacientes que receberam radioterapia como tratamento definitivo a mediana foi de 56 dias, enquanto entre aquelas que receberam radioterapia adjuvante foi de 49 dias.

Embora o atraso entre início e término do tratamento possa sofrer maior influência das barreiras institucionais, os achados do presente estudo mostraram que ter 40 anos ou mais, grau de instrução até o fundamental, e estadiamento avançado aumentou o risco de atraso, sugerindo que a possível falta de compreensão do fluxo de tratamento por parte da mulher poderia afetar este tempo. Quando observamos as variáveis relacionadas a fatores na organização do fluxo de atendimento hospitalar de referência (realização da CAF, tipo de tratamento), observa-se que após o ajuste pela idade e estadiamento, apenas a não-realização da CAF e ter realizado o tratamento radioterápico como primeira opção terapêutica, permaneceram estatisticamente associado ao atraso entre início e término do tratamento (> 60 dias). Esses achados podem ser explicados tanto pela provável demora para os agendamentos necessários (consultas, exames para a realização e continuidade desse tratamento), quanto ao fato de que alguns tratamentos (radioterapia, quimioterapia, braquiterapia) podem causar muita toxicidade alterando as condições clínicas da mulher para dar continuidade às demais etapas do tratamento, levando muitas vezes ao atraso do término do tratamento (CHEN et al., 2003).

Vários estudos retrospectivos tem mostrado a importância do tempo entre início e término do tratamento radioterápico em termos de controle local e sobrevida para o câncer cervical. A redução estimada de controle local e da sobrevida global são de aproximadamente 0,6-1% para cada dia de prolongamento da conclusão radioterapia (PEREZ et al., 1995), assim, guias internacionais incluindo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *European Society of Medical Oncology* (ESMO) recomendam o término da radioterapia dentro de 8 semanas (HAIE-MEDER et al, 2008; NCCN, 2008),

outros estudos também corroboram com essas recomendações, mostrando que a o tempo ideal entre o início da radioterapia e término da braquiterapia deva ser feito em até 8 semanas para que seja observado benefícios de resposta ao tratamento (BANERJEE et al., 2014).

Na população estudada, o tempo mediano de espera entre **fim da radioterapia e início da braquiterapia** foi de 111 dias, com 2,8% delas com intervalo de até 14 dias e 2,6% com intervalo de 15 a 30 dias. Sabe-se que as frequências dos eventos adversos e a probabilidade de controle local ligadas à radioterapia (teleterapia + braquiterapia), estão também relacionadas tanto às doses de teleterapia (que variam segundo o estadiamento nos diferentes países) quanto se a braquiterapia é de baixa ou alta dose (BACHTIARY et al., 2005; CHEN et al., 2003). Apesar disso, estudos mais recentes têm demonstrado que, comparado ao tratamento com baixa-dose, a alta-dose na braquiterapia aumentou significativamente os efeitos adversos, sem vantagens na sobrevida global (CHEN et al., 2003). Por outro lado tem sido observado ainda que os atrasos neste intervalo de tempo resultaram em pior controle local da doença e pior sobrevida câncer-específica em pacientes com câncer cervical (CHEN et al., 2003).

De acordo com os protocolos de tratamento vigentes no período do estudo, as doses dos tratamentos podem variar conforme o estadiamento. Assim, os elevados percentuais de atrasos entre fim da radioterapia e início da braquiterapia observados em nosso estudo poderiam ser explicado pela variação dessas doses de tratamento, quanto maior o estadiamento maior o número de doses, podendo levar a uma maior toxicidade do tratamento e conseqüentemente um maior atraso para a conclusão. Por outro lado, esse atraso também pode estar associado ao encaminhamento das mulheres para outros pólos de tratamento, e muitas vezes também distantes das residências dessas mulheres, o que poderia provocar uma maior dificuldade no deslocamento dessas mulheres para realizar o tratamento num tempo ideal.

Dentre as variáveis com fatores relacionados à mulher, o presente estudo mostrou que residir na Região Metropolitana do Rio de Janeiro e ter grau de instrução médio ou superior, estiveram estatisticamente associados ao atraso entre fim da radioterapia e início da braquiterapia. No entanto, após o ajuste pelo estadiamento, apenas o fato de morar na região metropolitana do Rio de Janeiro permaneceu significativamente associada a este atraso. No período do estudo, o tratamento com radioterapia poderia ser realizado tanto no INCa quanto em dois outros Hospitais conveniados ao INCa para a realização do

tratamento (Hospital Mário Kraeff e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho), usando como critério de encaminhamento a disponibilidade de vaga nessas instituições. Uma explicação para esse atraso seria a determinação pela Secretaria de Assistência à Saúde (MS) que definiu diretrizes do Tratamento Fora do Domicílio (TFD) e os parâmetros para o financiamento desse Tratamento para os municípios com distância superior a 50 Km do município de destino. O tratamento fora do domicílio, nos municípios do estado do Rio de Janeiro, em sua maioria, oferecem transporte para tal deslocamento facilitando o tratamento em tempo ideal dessas mulheres, por outro lado, aquelas que residem na cidade do Rio de Janeiro e em algumas cidades da Região Metropolitana, não possuem tal benefício, refletindo numa maior demora para esse intervalo de tratamento (SES-RJ, 2011; MS/SAS, 1999).

Estudos mostram ainda que as toxicidades precoces e tardias desse tratamento provocam alterações gastrointestinais, renais, hematológicas, cutâneas, retais e essas disfunções podem estar relacionadas a esse maior intervalo na conclusão do tratamento (BACHTIARY et al., 2005; MADURO et al., 2003; PEARCEY et al., 2002).

Na Nova Zelândia, os autores observaram ainda um tempo mediano de 12 dias entre o **fim da radioterapia externa e início da braquiterapia** (CAPELLE et al., 2011). A principal questão relacionada ao intervalo de tempo entre o fim da radioterapia externa e início da braquiterapia está ligada à probabilidade de controle local da doença com o menor grau de efeitos adversos. Keane e colaboradores (1992) foram os primeiros a relatar uma diminuição temporal do controle local da doença em 621 paciente com câncer cervical, demonstrando uma redução de 1,2% por dia para mulheres no estadiamento III-IV, e de 0,7% para as pacientes com o estágio I-II. Fyles e colaboradores (1992) atualizaram este estudo demonstrando efeitos adversos no controle pélvico de 830 pacientes com câncer cervical tratadas com radioterapia isolada, em função da duração de tratamento prolongado. Os autores observaram que a perda de controle tumoral foi de aproximadamente 1% para cada dia de atraso após 30 dias de tratamento. Um estudo realizado por Capelle e colaboradores (2011) na Nova Zelândia, revelou uma mediana de tempo de 8 semanas entre o início e fim do tratamento radioterápico, sendo que a complementação com braquiterapia foi o único fator associado a um tempo maior que 8 semanas, além de ausência de vaga na sala de radioterapia para a inserção do radioisótopo cervical.

Na análise do intervalo entre **início da radioterapia e fim da braquiterapia**,

observamos uma mediana de 170 dias no período estudado, sendo que apenas 0,7% concluíram o tratamento em 56 dias e 6,6% concluíram entre 57-90 dias. Apesar das recomendações internacionais, a literatura mostra que este intervalo de tempo varia segundo alguns fatores como estadiamento, sintomas clínicos (ex. sangramento anormal, compressão medular, dor, etc), e fatores ligados aos serviços de saúde, de modo que a mediana de tempo na Nova Zelândia é de 56 dias (CAPELLE et al., 2011), enquanto na China a mediana deste tempo é de 63 dias (CHEN et al., 2003).

Dentre as variáveis estatisticamente associadas ao risco de atraso entre início da RxT e fim da braquiterapia, a idade avançada e residir na região metropolitana do Rio de Janeiro estiveram associadas a este atraso, embora esta última tenha perdido a significância após o ajuste pelo estadiamento. Este atraso para o cumprimento do tempo ideal relacionado à idade avançada pode representar tanto questões relacionadas à compreensão dos processos e etapas de preparo para a braquiterapia, quanto questões ligadas às condições clínicas para resistir à toxicidade do tratamento com radioterapia combinada à quimioterapia. Isto pode ser verificado pelo fato de que as mulheres com mais de 40 anos apresentavam proporcionalmente menor grau de instrução, baixa ocupação de nível médio/superior, e maior frequência de comorbidades (dados não apresentados). Morar na região metropolitana do Rio de Janeiro mostrou uma associação positiva com o atraso entre o início da radioterapia e fim da braquiterapia, podendo expressar entraves no deslocamento para a realização do tratamento entre as moradoras do Rio de Janeiro. Semelhantemente ao intervalo anterior, uma explicação para esse atraso seria a determinação pela Secretaria de Assistência à Saúde (MS) que definiu diretrizes do Tratamento Fora do Domicílio (TFD) e os parâmetros para o financiamento desse Tratamento para os municípios com distância superior a 50 Km do município de destino. O tratamento fora do domicílio, nos municípios do estado do Rio de Janeiro, em sua maioria, oferecem transporte para tal deslocamento facilitando o tratamento em tempo ideal dessas mulheres, por outro lado, aquelas que residem na cidade do Rio de Janeiro e em algumas cidades da Região Metropolitana, não possuem tal benefício, refletindo numa maior demora para esse intervalo de tratamento (SES-RJ, 2011; MS/SAS, 1999).

A literatura mostra que em muitas instituições, as pacientes com diagnóstico de câncer cervical têm experimentado um atraso entre o diagnóstico e início do tratamento, entre o diagnóstico e término do tratamento, entre o início e término do tratamento, entre outros, uma vez que o tempo de espera para a cirurgia ou radioterapia podem ser longos.

Em geral, longos períodos de espera estão associados tanto a um baixo acesso aos serviços de saúde, quanto a um cuidado de saúde de baixa qualidade (YUN et al., 2012; BRAZDA et al., 2010). Entretanto, os atrasos também podem ser devido à solicitação de uma segunda opinião ou revisões demoradas dos patologistas que podem afetar o tratamento (CHAFE et al., 2000). Além disso, a elevada incidência de câncer cervical em mulheres jovens tem levado à revisão da conduta terapêutica para tais pacientes, considerando diferentes métodos de preservação da fertilidade ou da função ovariana (PAHISA et al., 2008). Esses procedimentos poderiam provocar um atraso intencional no tratamento primário da doença. Assim, o efeito do atraso no início e término do tratamento na sobrevida é uma questão de interesse para ambos, médico e paciente (UMEZU et al., 2010).

No presente estudo observou-se que o tempo entre o *diagnóstico e início do tratamento* e entre o *diagnóstico e final do tratamento* mostraram uma relação direta com a sobrevida em 36 meses estatisticamente significativa, apenas entre as mulheres com estadiamento-III. Embora tenha sido observada uma relação inversa entre estes tempos de espera e a sobrevida nos estádios I e II, conforme esperado, este resultado não foi estatisticamente significativo. Uma das possíveis razões para tal resultado poderia estar ligado ao fato de que as mulheres com estadiamento-III que apresentam sintomas clínicos como sangramento vaginal e dor, poderiam gerar um sentimento de maior urgência nos profissionais, no sentido de acelerar os processos de preparo da paciente para início e término do tratamento.

A questão de que o atraso entre o diagnóstico de câncer cervical e seu tratamento tenha um efeito negativo nos desfechos das pacientes, tem sido avaliado por poucos estudos, mesmo assim com resultados conflitantes (UMEZU et al., 2010; CHOAN et al., 2005). Umezu e colaboradores (2010) observou que o tempo de espera entre o diagnóstico e a intervenção cirúrgica não estaria associado a uma pior sobrevida global em mulheres com câncer cervical em estadiamento precoce, enquanto Choan e colaboradores (2005) observaram que o atraso na radioterapia estava consistentemente associado a uma pior sobrevida, independente da duração do atraso.

Entretanto, quando no presente estudo verificou-se o efeito dos tempos de espera na sobrevida em função do estadiamento definidor de tratamento, observou-se que entre as mulheres em que a cirurgia era o tratamento primário indicado (estádio 1A-B, 2A), aquelas que levaram até 60 dias entre início e término do tratamento, apresentaram melhor sobrevida do que aquelas que levaram mais que 60 dias. Já entre as mulheres em que a

radioterapia era o tratamento primário indicado (estádio 2B, 3A-B), aquelas que levaram até 60 dias entre início e término do tratamento apresentaram pior sobrevida. Entre as mulheres com indicação cirúrgica como tratamento primário, aquelas que apresentam maior comorbidade e menores condições clínicas de se submeterem à cirurgia e/ou que precisam de radioterapia complementar à cirurgia (1B2 e IIA, com margens comprometidas), demoraram mais tempo para iniciarem e concluírem o tratamento. Já em relação às mulheres cujo tratamento primário seria a radioterapia, o fato de que a equipe médica geralmente acelera o processo de início do tratamento das mulheres com estadiamento avançado e com sintomas clínicos como sangramento, dor, etc, tais mulheres levariam menos tempo entre o diagnóstico e início do tratamento. No entanto, exatamente em função das condições clínicas dessas pacientes, muitas delas acabam morrendo antes de concluírem todas as sessões de radioterapia, provavelmente por não terem condições clínicas para suportarem a toxicidade do tratamento, e levariam menos tempo entre o início e término do tratamento. Tal hipótese pode ser confirmada com o fato de que as mulheres com estadiamentos 1A-B, 2A que fizeram radioterapia e levaram até 90 dias entre o início da teleterapia e final da braquiterapia apresentaram pior sobrevida (33,3%), quando comparadas àquelas com o mesmo estadiamento que levaram mais de 90 dias para concluírem a radioterapia (88,8%).

Este “paradoxo do tempo de espera” também foi observado por Crawford e colaboradores (2002) em um estudo de base populacional em que pacientes com câncer de endométrio com o menor tempo de espera desde o diagnóstico até o tratamento apresentaram pior sobrevida. Os autores sugerem que as mulheres tratadas em menor tempo apresentariam doença mais avançada, indicando que a agressividade do tumor influencia o atraso e que o tempo de espera seria um fator de confundimento nesses casos. Pacientes com pior prognóstico geralmente tem maior prioridade e, portanto, tem um tempo de espera reduzido.

Até onde sabemos, existem poucos estudos que avaliaram o efeito do tempo de espera para o tratamento na sobrevida de pacientes com câncer cervical. Perri e colaboradores (2014) desenvolveram um estudo de base hospitalar incluindo 321 pacientes recém-diagnosticadas com câncer cervical estádios IA2 a IVB. Os autores observaram, que as mulheres que tinham esperado mais que 45 dias entre o diagnóstico e o início do tratamento tinham tumores menores e estadiamentos mais precoces; entretanto, o tempo de espera não afetou significativamente a sobrevida, mesmo controlando o efeito do

estadiamento e tamanho do tumor. Umezu e colaboradores (2010) realizaram um estudo com 117 pacientes com câncer cervical estadiamento IA a IIA tratadas cirurgicamente. Diferentemente do nosso estudo, os autores não observaram diferenças estatisticamente significativas na sobrevida global relacionada ao tempo de espera para a cirurgia. Em um estudo com 195 pacientes com câncer cervical que fizeram radioterapia, Choan e colaboradores (2005) observaram que um tempo de espera prolongado tinha um efeito negativo na sobrevida global, mas não no risco de progressão de doença.

As diferenças observadas entre os resultados do presente estudo e dos estudos acima podem ser devido a uma série de fatores. Nosso estudo incluiu um grande número de pacientes (N=671) com câncer cervical e não incluiu pacientes em estadiamento IV. Além disso, diferenças nos protocolos de tratamento em nosso centro, incluindo diferentes frações de radioterapia além de diferentes doses em cada fração, poderiam explicar as diferenças observadas. No estudo de Choan e colaboradores (2005) apenas 25% mulheres fizeram quimioterapia concomitante à radioterapia e 100% das pacientes com indicação para radioterapia no estudo de Perri e colaboradores (2014), enquanto 67,5% das mulheres tratadas com radioterapia em nosso estudo fizeram quimioterapia concomitante. Soma-se a isto, o fato de que o ponto de corte para definição de atraso variou bastante entre os estudos. Por exemplo, Perri define como atraso para início um tempo superior a 30 dias, enquanto em nosso estudo o ponto de corte seguiu a lei vigente que estabelece que a espera não devesse ser superior a 60 dias. O ponto de corte referente ao tempo entre o início de radioterapia e a complementação com braquiterapia, foi feito com base na literatura, que define um ponto de corte de 56 dias. No entanto, a metanálise que definiu este tempo, mostrou significância do tempo de espera apenas para a recorrência local e não para sobrevida global (CHEN et al., 2008)

O presente estudo apresenta certas limitações que precisam ser consideradas. Existe uma relação complexa entre os diferentes fatores prognósticos e as razões para os atrasos para início do tratamento, e entre o início e término dos diferentes tratamentos. Em função do tamanho de amostra e da distribuição da amostra nos estratos de tempo, o poder deste estudo não permitiu a realização de uma análise ajustada por outras variáveis além do estadiamento. Desta forma, a compreensão do real efeito do tempo de espera na sobrevida ajustado pelos vários fatores confundidores ainda precisam ser melhor explorados. No entanto, até o momento este é o maior estudo realizado no Brasil que tenha avaliado o efeito do tempo de espera na sobrevida de pacientes com câncer cervical. Outra limitação

reside no fato de que este estudo foi realizado num único centro de tratamento de câncer, o que significa que nossa experiência pode não ser necessariamente aplicada a outros centros. Entretanto, a experiência de um único centro tem certas vantagens, tais como permitir a comparação entre pacientes que receberam protocolos de tratamento padronizados para cada estágio e status linfonodal, dentro da mesma infraestrutura, com o mesmo grupo de cirurgiões e oncologistas. Isto torna possível se obter uma avaliação acurada dos grupos de tempo de espera dentro daquele instituto. A maior limitação do estudo é sua natureza observacional retrospectiva, entretanto por razões éticas, não seria obviamente possível conduzir um ensaio clínico prospectivo de tempo de espera para tratamento.

São necessários estudos maiores para confirmar os nossos resultados e fornecer um guia aos médicos de como aconselhar as pacientes e seus familiares sobre as questões de segurança envolvidas na demora em iniciar o tratamento, e no término do tratamento após seu início, de modo que se possa ajustar o tratamento a cada necessidade individual. Isto poderia incluir a disponibilidade de tempo para melhor planejamento, obtenção de uma segunda opinião, e para paciente jovens, a submissão de procedimentos para preservação da função ovariana ou preservação da fertilidade.

8. CONCLUSÃO

A coorte de mulheres atendidas na instituição de referência apresentava um perfil de baixo nível sócio econômico, estadiamento avançado e conseqüentemente realizaram tratamento radioterápico. É importante ressaltar o alto percentual de mulheres jovens, tabagistas e alcoolistas. Os tempos medianos de espera para o atendimento no hospital de referência, início do tratamento, e término do manejo terapêutico foram maiores do que aquele determinado por lei e observados em países desenvolvidos. Desta forma, apenas 49,3% da coorte levou até 30 dias para ser atendida no hospital de referência após o diagnóstico, 5,4% iniciaram o tratamento em até 60 dias após o diagnóstico, e 14,6% completaram o tratamento em até 120 dias após o diagnóstico. Além disso, apenas 16,9% desta coorte terminou o tratamento em até 60 dias após o início do tratamento; e dentre aquelas que fizeram radioterapia seguida de braquiterapia, apenas 2,8% levaram até 14 dias entre o final da radioterapia e início da braquiterapia, e 0,7% levaram até 56 dias entre o início da radioterapia e fim da braquiterapia.

O atraso no tempo de espera entre o diagnóstico e o atendimento no hospital de referência esteve significativamente afetado por estadiamento inicial, não ser branca e renda familiar ≤ 2 salários mínimos. Já o atraso entre o diagnóstico e início do tratamento esteve significativamente afetado por grau de instrução até o nível fundamental, idade >40 anos e não ser branca, enquanto o atraso entre o diagnóstico e o fim do tratamento esteve estatisticamente influenciado por serem realizado tratamento com radioterapia, quimioterapia e braquiterapia, grau de instrução até o nível fundamental, ter comorbidade e não ser branca. Por outro lado, o atraso total entre o início e término do tratamento foi significativamente afetado por não ter realizado CAF, estadiamento avançado e ter realizado tratamento com radioterapia, quimioterapia e braquiterapia em todas as pacientes da coorte; enquanto dentre as mulheres que realizaram a radioterapia combinada à braquiterapia, os fatores significativamente associados ao atraso entre o final da radioterapia e início da braquiterapia foi residir na Região metropolitana do Rio de Janeiro, e entre o início da radioterapia e final da braquiterapia foram idade ≥ 40 anos e residir na Região Metropolitana do Rio de Janeiro.

Apesar disto, entre as mulheres com estágio-I, apenas o atraso entre início e término do tratamento afetou significativamente a sobrevida em 36 meses, reduzindo em 24,5% a sobrevida das mulheres que levaram mais que 60 dias para concluírem o tratamento. O atraso entre o início e término do tratamento apresentou uma relação estatisticamente inversa com a sobrevida em 36 meses nas mulheres com estágio II e III. O mesmo comportamento foi observado no efeito do atraso entre o diagnóstico e início do tratamento e entre o diagnóstico e o fim do tratamento na sobrevida em 36 meses das mulheres com estágio-III.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A desigualdade de acesso aos serviços de saúde parece ter apresentado um importante papel nos atrasos observados entre o diagnóstico e atendimento no hospital de referência, enquanto os fatores relacionados à compreensão dos processos terapêuticos, estadiamento ao diagnóstico e tipo de tratamento implementado, parecem ter sido os principais fatores associados aos demais tempos de espera avaliados. Apesar disso, o maior intervalo de tempo entre o diagnóstico e o primeiro tratamento esteve estatisticamente associado ao baixo nível sócio econômico e manteve essa associação mesmo após ajustada por idade e estadiamento, sugerindo que as desigualdades de acesso ao serviço de saúde tenham um papel independente no atraso para o início do tratamento. Entretanto, um período maior para a realização do tratamento parece não ter afetado a sobrevida em 36 meses entre as mulheres com estadiamento avançado, sugerindo que as manifestações clínicas da doença avançada (dor, sangramento vaginal) podem gerar na equipe de saúde um sentimento de urgência em acelerar o tratamento, muito embora as pacientes com estadiamentos iniciais tenham maior potencial de resposta ao tratamento e ganho de sobrevida.

Entre as mulheres com estadiamento inicial, o atraso entre o diagnóstico e início do tratamento (> 60 dias) parece ter afetado significativamente a sobrevida em 36 meses, muito provavelmente porque o tratamento protocolar para as mulheres com estadiamento IB2 e 2A (também incluídas neste grupo) tenham indicação de complementação do tratamento com radioterapia, contrapondo aquelas com estadiamento IA-IB1, que tem indicação de cirurgia isolada, o que poderia levar a uma exposição à toxicidade do tratamento ocasionando um atraso maior atrelado a uma pior sobrevida neste subgrupo. Já entre as mulheres com estadiamento avançado, o atraso teve um efeito positivo na sobrevida em 36 meses, sugerindo que os sintomas clínicos da doença levem a uma celeridade no atendimento, de modo que as mulheres mais graves tenham o seu tratamento iniciado antes das mulheres menos graves, afetando assim a sobrevida.

Por outro lado, o paradoxo observado entre o atraso entre o diagnóstico e término do tratamento e do início e término do tratamento, na sobrevida de mulheres com estadiamento avançado, também poderiam ser explicados pelo fato de que as mulheres com piores condições clínicas tenham seus tratamentos iniciados com maior celeridade, porém tem menor condição clínica de resistir à toxicidade do tratamento com quimioterapia combinada à radioterapia, levando a um menor número de sessões, e

consequentemente a um tempo mais curto para a conclusão do plano terapêutico.

Enquanto entre as mulheres com estadiamentos II e III existe uma complexa relação entre as condições clínicas da paciente e fatores subjetivos relacionados à urgência sentida pela equipe de saúde em acelerar o tratamento; entre as mulheres com estadiamento-I, que representam um grupo de mulheres mais jovens e cobertas pelo programa de rastreamento, os atrasos para o início do tratamento, entre o diagnóstico e fim do tratamento, início e término do tratamento e final da radioterapia e início da braquiterapia, afetaram negativamente a sobrevida em 36 meses neste grupo. Considerando que nenhum desses tempos apresentou uma distribuição normal, os esforços no sentido de reduzir o tempo de espera no grupo com maior tempo de atraso poderia fornecer um ganho na redução dos efeitos negativos desses atrasos na sobrevida em 36 meses. Por outro lado, uma discussão deve ser levantada nos centros de referência para diagnóstico e tratamento do câncer cervical, no sentido de se criar protocolos de prioridade de atendimentos baseados em critérios clínicos de possibilidade de resposta ao tratamento com ganho de sobrevida, evitando assim submeter pacientes que não tenha condições de resposta clínica a um tratamento altamente tóxico, que poderia levar a uma redução da sua sobrevida.

Analisando os resultados desse estudo, os gestores estaduais poderiam avaliar a qualidade da realização dos exames preventivos, o tempo de realização dos mesmos, se os resultados desses exames estão sendo entregues em tempo ideal para essas mulheres e se elas são encaminhadas rapidamente aos polos de tratamentos em menor tempo. Uma deficiência nos resultados dos exames preventivos pode interferir no aumento da demanda de mulheres que necessitam de um tratamento especializado.

Como contribuição para o INCa, o presente trabalho pode sugerir implementação do serviço de informação sobre o início e continuidade do tratamento às mulheres atendidas, com acompanhamento de perto dessas mulheres em cada fase do tratamento. Além da implementação do protocolo de atendimento das mulheres em cada estágio, levando em consideração os estadiamentos do câncer cervical e as condições as condições de resposta clínicas das pacientes.

Apesar do presente estudo ser um dos maiores estudos que avaliou os tempos de atrasos para o manejo terapêutico e fatores associados na sobrevida de mulheres com câncer cervical, o tamanho da amostra não permitiu uma análise mais elaborada dos fatores que poderiam estar confundindo e/ou modificando o efeito desses tempos, muito provavelmente pelo pequeno número de paciente que atenderam os tempos ideais para

cada intervalo analisado. Outra limitação seria o fato deste estudo permitir apenas a análise da sobrevida apenas em 36 meses de seguimento, de modo que somente as mulheres incluídas em 2012 puderam ser analisadas. Assim, uma análise com um maior número de mulheres em um período maior de tempo permitiria uma melhor compreensão dos efeitos desses atrasos na sobrevida específica do câncer cervical.

REFERÊNCIAS

- BANERJEE, R.; KAMRAVA, M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. **International Journal of Women's Health**, Califórnia, v 6, p 555-564, 2014.
- BENK, V. et al. Waiting times for radiation therapy in Ontario. **Journal Canadian Chiropract**, Toronto, v. 49, n. 1, 2006.
- BERRAHO M; OBTEL, M; BENDAHHOU, K; ZIDOUH, A; ERRIHANI, H; BENIDER, H; NEJJARI, C. Sociodemographic factors and delay in the diagnosis of cervical câncer in Morocco. *Pan Africa Medical Journal* p 12 -14. Fés, Morocco, 2012.
- BORGES, M. F. S. O., DOTTO, L. M. G., KOIFMAN, R. J., CUNHA, M. A. C., MUNIZ, P. T. Prevalência do exame preventivo de câncer do colo do útero em Rio Branco, Acre, Brasil, e fatores associados à não realização do exame. *Caderno de Saúde Pública*. N28, V 6, p 1156-1166. Rio de Janeiro, 2012.
- BRISCHILIARI, S C R; DELL'AGNOLO, C M; GIL, L M; ROMEIR, T C; GRAVENA, A A F; CARVALHO, M D B; PELLOSO, S M. Papanicolaou na pós menopausa: Fatores associados a sua não realização. *Caderno de Saúde Pública*, N8, V 10, p 1976-1984. Maringá, 2012.
- BRAZDA, A; ESTROFF, J; EUHUS, D; Delays in time to treatment and survival impact in breast cancer. *Annals of Surgical Oncology*, V 17, S 3, p:291-296. Dallas, 2010.
- BRASIL. Ministério da Saúde, Departamento de Atenção Básica. *Caderno de Atenção Básica*. 2013. disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/control_canceres_colo_uterio_2013.pdf> >Acesso em: 22 mar. 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo de Útero e de Mama. 2002. Rio de Janeiro, 2002.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Portaria nº 876, de 16 de março de 2013. *Dispõe sobre a aplicação da Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, que versa a respeito do primeiro tratamento do paciente com neoplasia maligna comprovada, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)*. Brasília, 2013.
- CAPELLE L., STEVENS W., BROOK S. - Management pathway for patients with cervical cancer in the Auckland region 2003–2007. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*, N 55, p 337–343. Auckland, New Zealand, 2011
- CARMO, C. C; LUIZ, R. R. Survival of a cohort of women with cervical cancer diagnosed

in a Brazilian cancer Center. *Revista de Saúde Pública*, N 45, V 4, p :661-667. Rio de Janeiro, 2011.

CHAFE S, HONORE L, PEARCEY R; et al. An analysis of the impact of pathology review in gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, N5, V48, p 1433-1438. Los Angelis, 2000.

CHEN, S-W; LIANG, J-A; YANG, S-N; KO, H-L; LIN, F-J. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radioterapy and Oncology*, N67; p 60-75. Taiwan, 2003.

CHEN, S-W; LIANG, J-A; YANG, S-N; KO, H-L; LIN, F-J. High dose-rate brachytherapy for elderly patients with uterine cervical cancer. *Journal Clinical Oncology*, 33; 221-228. Taichung, Taiwan, 2003

CHOAN, E; DAHROUGE, S; SAMANT, R; MIRZAEI, A; PRICE, J. Radical radiotherapy for cervical cancer: The effect of waiting time on outcome. *Institute Journal Radiation Oncology Biological Physichian*, Vol 61, N 4, p. 1071–1077. USA, 2005.

COELHO, F R G, FOCCHI J, COSTA, R L R. Câncer do colo de útero. Ed Bete Abreu. São Paulo, 2008 (livro) ISBN 978-85-99276-25-9

COLES C. E.; BURGUESS L.; TAN L. T. An Audit of Delays Before and During Radical Radiotherapy for Cervical Cancer – Effect on Tumour Cure Probability. *Clinical Oncology*, N15: p 47–54. Cambridge, 2003.

COLOMBO, N; CARINELLI, S; MARINI, C; ROLLO, D; SESSA, C. Cervical Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. European Society for Medical Oncology. *Annals of Oncology*, N23, S 7, p 27-32. Suécia, 2012.

CRAWFORD, S C; DAVIS, J A; SIDDIQUI N A. The waiting time paradox: population based retrospective study of treatment delay and survival of women with endometrial cancer in Scotland. *BMJ*. V 325, p196. Glasgow, 2002.

DECKER, K; DEMERS, A; CHATEAU, D; MUSTO, G; NUGENT, Z; LOTOCKI, R; HARRISON, M. Papanicolaou test utilization and frequency of screening opportunities among women diagnosed with cervical cancer. *Open Medicine*, N 3, v 30, p 140-147. Manitoba, Canadá, 2009.

DELANEY, G; JACOB, S; BARTON, M. Estimation of an Optimal Radiotherapy

Utilization Rate for Gynecologic Carcinoma - Part I—Malignancies of the Cervix, Ovary, Vagina, and Vulva. American Cancer Society , n 4, v101. Australia, 2004

DELANEY G; G; JACOB, S; FEATHERSTONE, C; BARTON, M. The Role of Radiotherapy in Cancer Treatment - Estimating Optimal Utilization from a Review of Evidence-Based Clinical Guidelines. American Cancer Society, v 104, n 6. Sydney, Australia. 2005.

DERCHAIN S. F. M., FILHO, A. L., SYRJANEN K. J. S., Neoplasia intra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, n 27, v 7, p 425-433. UNICAMP. Campinas, São Paulo, 2005.

EGGLESTON, K S; COKER, A L; PRABHU, I; CORDRAY, S T; LUCHOK, K J. Understanding Barriers for Adherence to Follow-Up Care for Abnormal Pap Tests. Journal of Women's Health, v 16, n 3, p 311-330. Texas, USA, 2007

FRANCESCHI, S; HERRERO, R; CLIFFORD, GM; SNIJDERS, P J F; ARSLAN- A; ANH, P T H; BORCH, F X; FERRECCIO, C; HIEU, N T; LAZCANO-PONCE, E; MATOS, E; MOLANO, M; QIAO, Y-L; RAJKUMAR, R; RONCO, G; SANJOSE, S; SHIN, H-R; SUKVIRACH, S; THOMAS, J O; MEIJER, C J L M; MUÑOES, N; AND IARC HPV PREVALENCE SURVEYS STUDY GROUP. Variations in the age- specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. Int. J. Cancer, 119, 2677-2684. França, 2006.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH OF CANCER. GLOBOCAN: câncer inciudence, mortality and prevalence worldwide. [incidence]. 2013a. Disponível em:<http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=24076&Text-p=Brazil&selection_cancer=4162&Text-c=Cervix+uteri&pYear=8&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute>. Acesso em: 22 mar. 2016.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH OF CANCER. GLOBOCAN: câncer inciudence, mortality and prevalence worldwide. [mortality]. 2013b. Disponível em:http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=24076&Text-p=Brazil&selection_cancer=4162&Text-c=Cervix+uteri&pYear=8&type=1&window=1&submit=%C2%A0Execute. Acesso em: 22 mar. 2016.

FYLES, A, ET AL. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiotherapy and Oncology*, N 4, V 25, p 273-279. Canadá, 1992.

GIRINSKY, T, Et Al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: a critical parameter in treatment outcome. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, N 5, V 27, p 1051-1056. 1993.

GIWA-ASHING, K, ROSALES, M. Evaluation of therapeutic care delay among Latina- and European- American cervical cancer survivors. *Gynecologic Oncology*, V 128, p 160 – 165. California, 2013.

GONZÁLES, A D; PEREZ, L C; GRANIEL, C L; ENCISO, A G; GONZALES, G E; RUBI, L R; ESQUIVEL, G M; GONZALES, D M; FLORES, J R; GOVEA, V E; GARZA, J L; MOHAR, A. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: A randomized Phase II study. *International. Journal. Radiation Oncology Biological. Physichian*, N 3, V 61: p 817–823. México, 2005.

GYENWALI, D; KHANAL, R; AMATYA, A; PARIYAR, J; ONTA, S R. Estimates of delays in diagnosis of cervical cancer in Nepal. *Bio Med Central Women's Health*, N 29, V 14. Nepal, 2014.

GYENWALI, D; PARIYAR, J; ONTA, S R. Factors Associated with late diagnosis of cervical cancer in Nepal. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, N 7, V 14, p 4373-4377. Nepal, 2013.

GRIGIENE, R; VALUCKAS, K P; ALEKNAVICIUS, E; KURTINAITIS, J; LETAUTIENE, S R. The value of prognostic factors for uterine cervical cancer patients treated with irradiation alone. *Bio Med Central Cancer*, N 234, V 7. Lithuania, 2007.

GULLATTE, MM, ET AL. Religiosity, Spirituality, and Cancer Fatalism Beliefs on Delay in Breast Cancer Diagnosis in African American Women. *Journal Relig Health*, N 62, V 49, p 62–72. Atlanta, 2010.

HAIE-MEDER, C; MORICE, P; CASTIGLIONE, M. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *European Society for Medical Oncology. Annais of Oncology*, V 21, S 5, p 37-40. Suiça, 2010.

HSIEH, GL, et al. Treatment Compliance and Outcomes for Women With Locoregionally Advanced Cervical Cancer Treated in a Safety Net Health System. *International Journal*

Gynecology Cancer, N 9, V 25, 1669 – 1676. Texas, 2015.

JÚNIOR, V. D. V., LAWRENCE, T. S., ROSENBERG, S. A. – Câncer – Principles and Practice of Oncology. Ed wolters kluwer health – Lippincott Williams and wilkins. 9ª edition. USA, 2001. (LIVRO) ISBN-13: 978-1451105452 ISBN-10: 1451105452

JOHNSTON G. M; MACGARVIE, V L; ELLIOTT,D; DEWAR, R A D; MACINTYRE, M M; NOLAN, M C. Radiotherapy wait times for patients with a diagnosis of invasive cancer, 1992–2000. Canadian Medical Association, v 27, n 3, p 142-56. Nova Escócia, Canadá, 2004.

KIRWAN JM, ET AL. Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit. Bio Medical Journal, v 324, p 148-151. Liverpool, 2002.

MADURO, J H; PRAS, E; WILLEMSE, P H B; VRIES, E G E. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Cancer Treatment Review, V 29, p 471-488. Polonia, 2003.

MARANA, H R C, ET AL. Estadiamento cirúrgico do câncer de colo de útero localmente avançado. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, N 12, V 27; p 744-749. Rio de Janeiro, 2005.

MASCARELLO, K. C; ZANDONADE, E; AMORIM, M H C. Survival analysis of women with cervical cancer treated at a referral hospital for oncology in Espírito Santo State, Brazil, 2000-2005. Caderno de Saúde Pública, v 29, n 4, p 823-831- Rio de Janeiro, 2013.

MACKILLOP, W. J. ET. AL. WAITING FOR RADIOTHERAPY IN ONTARIO. International. Journal. Radiation Oncology Biological. Physichian., v 30, n 1, p. 221-228. Ontário, Canadá, 1994.

McCLUGGAGE W. G. Endocervical glandular lesions: controversial aspects and ancillary techniques. Journal Clinical Pathology, V 56: p 164–173- Belfast, 2003.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, Gabinete do Ministro- Secretaria de Assistência à Saúde- Portaria N° 055 de 24 de fevereiro de 1999. Dispõe sobre a rotina do Tratamento Fora de Domicílio no Sistema Único de Saúde – SUS, com inclusão dos procedimentos específicos na tabela de procedimentos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SIA/SUS e dá outras providências. Brasília, 1999

MITCHELL, J, ET AL. Religious Beliefs and Breast Cancer Screening. Journal of

Women's Health, N 10, V 11. Carolina do Norte, 2002.

NASCIMENTO, M I; SILVA, G A; MONTEIRO, G T R. História prévia da realização de teste de Papanicolaou e cancer do colo de útero: estudo caso-controle na Baixada Fluminense, Rio de Janeiro, Brasil. Caderno de Saúde Pública, v 28; p 1841-1853. Rio de Janeiro, Brasil, 2012.

NARISAWA-SAITO, M., KIYONO, T. Basic mechanisms of high-risk human Papillomavirus-induced carcinogenesis: Role of E6 and E7 Proteins. Virology Division. National Cancer Center Research Institute, N 10, V 98, p 1505–1511. Japan, 2007.

NAKASHIMA JP, KOIFMAN S, KOIFMAN. Tendência da mortalidade por neoplasias malignas selecionadas em Rio Branco, Acre, Brasil, 1980-2006. Caderno Saude Publica; N 6, V 27, p 1165-1174. Acre, 2011.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1. 2015.

NELSON, K; GEIGER, A. M; MANGIONE, C M. Effect of Health Beliefs on delay in care for abnormal cervical cytology in a multiethnic population. Journal General Internal Medicine, v 17, p 709-716. Seattle, USA, 2002

NEWMAN, S J, GARNER, E. O. Social inequities along the cervical cancer continuum: a structured review. Cancer Causes and Control, v 16, p 63-70. Massachussets,USA, 2004.

NHS Improvement. Ensuring better treatment: going further on Cancer waits. An improvement guide for supporting sustainable delivery. Disponível em: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2015/03/going-further-cancer-waits.pdf> >. Acesso em: 22 mar 2015.

PAHISA J, MARTÍNEZ-ROMAÑ S, MARTÍNEZ-ZAMORA MA, ET AL. Laparoscopic ovarian transposition in patients with early cervical cancer. International Journal Gynecology Cancer, V 18, p 584-589. Espanha, 2008

PARIKH, S; BRENNAN, P; BOFFETTA, P; Meta-Analysis of social inequality and the risk of cervical cancer. International Journal of Cancer, v 105, p 687-691. Lyon, France, 2003.

PEARCEY, R; BRUNDAGE, M; DROUIN, P; JEFFREY, J; JOHNSTON, D; LUKKA, H;

MACLEAN, G; SOUHAMI, L; STUART, G; TU, D. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *Journal of Clinical Oncology*, v 20, n 4, p 966-972. Nova Iorque, EUA, 2002.

PERRI, T; ISSAKOV, G; BEN-BARUCH, G; FELDER, S; BEINER, M E; HELPMAN, L; HOGEN, L; JAKOBSON-SETTON, A; KORACH, J. Effect of Treatment Delay on Survival in Patients With Cervical Cancer: A Historical Cohort Study. *International Journal Gynecology Cancer*, v 24, p 1326-1332. Israel, 2014

PEREZ, A C; BREAU, S; MADOC-JONES, H; BEDWINEK, J M; CAMEL, H M; PURDY, J A; WALZ, B J. Radiation Therapy alone in the treatment of carcinoma of uterine cervix. *American Cancer Society*, v 51, p 1393-1402. EUA, 1982.

RAFAEL, R M S; MOURA, A T M S. Barreiras na realização da colpocitologia oncótica: um inquérito domiciliar da Saúde da Família de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, v 26, s 5, p 1045-1050. Rio de Janeiro, 2010.

ROBINSON, D; MASSEY, T; DAVIES, E; JACK, R H; SEHGAL, A; MULLER, H. Waiting times for radiotherapy: variation over time and between cancer networks in southeast England. *British Journal of Cancer*, v 92, p 1201 – 1208. London, 2005.

ROBINSON, K M; OTTENSEN, B; CHRISTENSEN, B K; KRASNIK, A. Diagnostic delay experienced among gynecological cancer patients: A nationwide survey in Denmark. *Acta Obstetrica Gynecologica*, v 88, p 685-692. Copenhagen, Denmark, 2009.

ROBINSON, K. M; CHRISTENSEN, B K; OTTENSEN, B; KRASNIK, A. Socio-demographic factors, comorbidity and diagnostic delay among women diagnosed with cervical, endometrial or ovarian cancer. *European Journal of Cancer Care*, v 20, p 653 – 661. Copenhagen, Denmark, 2011.

RIO DE JANEIRO (Estado). Secretaria de Estado de Saúde. **Resolução ses n° 171 de 28 de novembro de 2011**. Regulamenta a concessão do auxílio para tratamento fora de domicílio no âmbito do sistema único de saúde no estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2011.

SHEPHERD, J H. "Revised FIGO staging for gynaecological cancer.". *International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 96.8, p 889-892. 1989.

SOBIN, L. H.; GOSPODAROWICZ, M. K.; WITTEKIND, C. H. TNM Classificação dos Tumores Malignos. 7. ed. John Wiley e Sons, Ltd., Publication, 2009.

SOUTO, R; FALHARI, J P B; CRUZ, A. D. O Papilomavírus Humano: um fator relacionado com a formação de neoplasias. Revista Brasileira de Cancerologia, V 51, S 2, p 155-160. Goiânia,2005.

STUART, G C E; MCGREGOR, E S; DUGGAN, M A; NATION, J G. Review of the screening history of Alberta women with invasive cervical câncer. Canadian Medical Association, V 157, p 513-519. Canadá, 1997.

THULER, L C S, ZARDO,L M, ZEFERINO L C. Perfil dos laboratórios de citopatologia do sistema único de saúde. Jornal Brasileiro de Patologia Médica e Laboratório, V 43, S 2, p 106-104. Rio de Janeiro, 2007.

THULER, L C S, MENDONÇA G. A. Estadiamento inicial dos casos de câncer de mama e colo do útero em mulheres brasileiras. Revista Brasileira Ginecologia e Obstetricia, V 27, S 11, p 656-660. Rio de Janeiro, 2005.

BRASIL. Tribunal de Contas da União. Secretaria de Fiscalização e Avaliação de **Programas de Governo. Política Nacional de Atenção Oncológica**: relatório de auditoria operacional. Brasilia, 2011.

UMEZU T, ET AL. Prognostic factors in stage IA-IIA cervical cancer patients treated surgically: does the waiting time to the operation affect survival? Arch Gynecol Obstet. 2010; Prognostic factors in stage IA-IIA cervical cancer patients treated surgically: does the waiting time to the operation affect survival? V 285, S 2, p 493-497. Japão, 2012.

VISWANATHAN, A N; THOMADSEN, B; AMERICAN BRACHYTHERAPY SOCIETY CERVICAL CANCER RECOMMENDATIONS COMMITTEE. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of cervix. Part I: General principles. American Brachytherapy Society, v 11; p 33-46. EUA, 2012.

VISWANATHAN, A N, THOMADSEN, B; AMERICAN BRACHYTHERAPY SOCIETY CERVICAL CANCER RECOMMENDATIONS COMMITTEE. The American Brachytherapy Society treatment Recommendations for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High dose-rate brachytherapy. American Brachytherapy Society, v 11, p 47-52. EUA, 2012.

YUN YH, KIM YA, MIN YH, ET AL. The influence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery. *Annals of Oncology*. V 23, p 2731-2737. República da Koréia, 2012.

ZAPKA, J; TAPLIN, S H; PRICE, R A; CRANOS, C; YABROFF, R. Factors in Quality Care—The Case of Follow-Up to Abnormal Cancer Screening Tests—Problems in the Steps and Interfaces of Care. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, n 40, p 58–71. Carolina- USA, 2010.

APÊNDICE

Ficha de Acompanhamento das Pacientes

NÚMERO DE IDENTIFICAÇÃO: |__|__|__|__|

I – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

Data da Coleta das Informações ___/___/___ Iniciais da paciente : _____

Data da admissão no Hospital ___/___/___

Data de Nascimento ___/___/___ Idade _____

Nome da Mãe _____

Cidade _____ CEP _____

Unidade Federativa _____

II – INFORMAÇÕES GERAIS (Usar 999 para informações não encontradas nos registros)

1- Estado conjugal: |__|__|__|

(1) Solteira (2) Casada (3) União estável (4) Viúva (5) Divorciada/Separada

(6) Outro _____

3- Cor de pele: |__|__|__| (1) branca (2) parda (3) Negra (4) Outro

4- Escolaridade: |__|__|__|

(1) Analfabeto (2) Alfabetizado (3) Fundamental Incompleto (4) Fundamental Completo

(5) Médio Incompleto (6) Médio Completo (7) Técnico (8) Superior Incompleto

(9) Superior Completo (999) Não Informado

5- Ocupação _____

6- Renda familiar: |__|__|__|

(1) sem renda (2) menos de 2 salários mínimos (3) 2 ou mais salários mínimos

III - INFORMAÇÕES SOBRE HISTÓRIA DE SAÚDE ANTERIOR

(Usar 999 para informação não encontrada nos registros)

1- fuma: |__|__|__| (1) Não (2) Ex tabagista (3) Sim

2- bebe: |__|__|__| (1) Não (2) Ex etilista (3) Sim

3- Possui comorbidades: |__|__|__| (1) Não (2) Sim Qual _____

IV- INFORMAÇÕES SOBRA VIDA REPRODUTIVA DA PACIENTE

(Usar 999 para informações não encontradas nos registros)

1- Idade que menstruou a primeira vez: |__|__|__|anos

2- Idade da primeira relação sexual: |__|__|__| anos

3- Usa ou usou pílula anticoncepcional: |__|__|__| (1) Não (2) Sim (**Se não, passe para o item 6**)

4- Por qual razão usou pílula anticoncepcional: |__|__|__|

1-para evitar filhos; 2- para ter regras regulares; 3- outra razão: _____.

5 – Durante quantos anos usou pílula anticoncepcional: |__|__|__| anos |__|__| meses

6 - Engravidou alguma vez: |__|__|__| (1) Não (2) Sim

- 7 – Idade da primeira gestação: |__|__|__| anos
 8 – Quantas vezes engravidou: |__|__|__|
 9 – Quantos filhos teve: |__|__|__|
 10 – Quantos partos foram normais: |__|__|__|
 11 – Quantos partos foram cesarianos: |__|__|__|
 12 – Já abortou: |__|__|__| (1) Não (2) Sim (**Se não, passe para o item 16**)
 13- Quantos abortos: |__|__|__|
 14- Número de abortos espontâneos: |__|__|__|
 15 – Número de abortos provocados: |__|__|__|
 16 – Número total de parceiros sexuais em toda vida: |__|__|__|
 17 – Está na menopausa? |__|__|__| (1) Não (2) Sim
 18 - Em que idade entrou na menopausa? |__|__|__| anos

V – INFORMAÇÕES SOBRE HISTÓRICO DE PREVENÇÃO DO CÂNCER DO COLO DE ÚTERO. (Usar 999 para informações não encontradas nos registros)

- 1 - Alguma vez já fez exame preventivo: |__|__|__| (1) Não (2) Sim
 (Se NÃO, passe para o item 6)
 2 - Número de preventivos realizados em toda a sua vida: |__|__|__| exames
 3- Fez exames preventivos nos últimos 3 anos: |__|__|__| (1) Não (2) Sim
 (se Não, passe para o item 5)
 4 - Quantos exames preventivos fez nos últimos 3 anos: |__|__|__| exames
 5 – Data do último exame preventivo: __/__/____ ou Idade |__|__|
 6- Realizou biópsia: (1) Não (2) Sim
 7- Data da biópsia __/__/____
 8-Confirmação do laudo histopatológico no INCA ____/____/____
 9- Realizou alguma colposcopia: (1) Não (2) Sim Data __/__/____
 10- Realizou Cirurgia de Alta Frequencia: (1) Não (2) Sim Data __/__/____

VI- ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÂNCER (Usar 999 para informações não encontradas nos registros)

- 1 - Alguma parenta sua (de sangue) já teve câncer? |__|__|__| (1) Não (2) Sim
 Se sim, informar sobre o tipo de câncer (localização) e o grau de parentesco, preenchendo o quadro seguinte:

	Grau de parentesco	Vivo (1) Morto (2)	Idade ao diagnóstico	Idade atual ou quando morreu	Tipo de câncer	Classificação do tumor (CID)
_1	__	__	__ __	__ __		/__/__/__/-/__/
_2			__ __	__		/__/__/__/-/__/
_3			__ __	__		/__/__/__/-/__/

4						/ / / / - / /
---	--	--	--	--	--	---------------

VII – INFORMAÇÕES SOBRE O TUMOR PRIMÁRIO E SOBRE O TRATAMENTO.

(Usar 999 para informações não encontradas nos registros)

1- *Diagnóstico* (CID-10): _____ Estadiamento: _____

2- *Tipo histológico*: |__|__|__|

- | | |
|--|--|
| (1) Carcinoma epidermóide pouco diferenciado invasor | (2) Carcinoma epidermóide moderadamente diferenciado invasor |
| (3) Carcinoma epidermóide bem diferenciado | (4) Adenocarcinoma bem diferenciado invasivo |
| (5) Adenocarcinoma moderadamente diferenciado | (6) Adenocarcinoma moderadamente diferenciado |
| (7) Adenocarcinoma endocervical | (8) Outro: _____ |

3- *Realizou cirurgia*: |__|__|__| 1-Não 2- Sim

Se sim, Data da cirurgia __/__/_____

4- Tipo de Cirurgia: |__|__|__|

- (1) Ressecção Completa (2) Ressecção Incompleta (3) Paliativa
(4) Exploratória

5- Margens Cirurgicas: |__|__|__|

- (1) Livres de tumor (2) Comprometidas (3) Envolvida por tumor invasivo
(4) Não avaliável

6- *Fez radioterapia*: |__|__|__| 1-Não 2- Sim

7- Tipo de radioterapia: |__|__|__| e |__|__|__|

(1) Teleterapia: Se sim, Data do início __/__/_____;Data do fim __/__/_____
ou Data da última sessão __/__/_____

(2) Braquiterapia: Se sim, Data do início __/__/_____;Data do fim __/__/_____
ou Data da última sessão __/__/_____

8- *Você fez quimioterapia*: |__|__|__| 1-Não 2- Sim

Se sim, Data do início __/__/_____;Data do fim __/__/_____
ou Data da última sessão __/__/_____

9- Tipo de quimioterapia: |__|__|__| (1) Adjuvante (2) Neoadjuvante (3) Paliativa

VIII – INFORMAÇÕES SOBRE REICIDIVA DA DOENÇA.

(Usar 999 para informações não encontradas nos registros)

1- Apresentou reicidiva: |__|__|__| 1-Não 2- Sim

Se sim, informe: Diagnóstico (CID-10): _____ Estadiamento: _____

2- Tipo de reicidiva: |__|__|__| 1- local 2- Regional 3 – À distância

3- Realizou cirurgia: |__|__|__| 1-Não 2- Sim

Se sim, Data da cirurgia __/__/_____

4- Tipo de Cirurgia: |__|__|__|

- (1) Ressecção Completa (2) Ressecção Incompleta (3) Paliativa
(4) Exploratória

5- Margens Cirurgicas: ||__|__|__|

(1) Livres de tumor (2) Comprometidas (3) Envolvida por tumor invasivo

(4) Não avaliável

6- Fez radioterapia: |__|__|__| 1-Não 2- Sim

7- Tipo de radioterapia: |__|__|__| e |__|__|__|

(1) Teleterapia, Se sim, Data do início __/__/____;Data do fim__/__/____ou Data da última sessão__/__/____

(2) Braquiterapia, Se sim, Data do início __/__/____;Data do fim__/__/____ou Data da última sessão__/__/____

8- Você fez quimioterapia: |__|__|__| 1-Não 2- Sim

Se sim, Data do início __/__/____;Data do fim__/__/____ ou Data da última sessão__/__/____

9- Tipo de quimioterapia: |__|__|__| (1) Adjuvante (2) Neoadjuvante (3) Paliativa

IX – INFORMAÇÕES DE ÓBITOS (Usar 999 para informações não encontradas nos registros)

1- Paciente foi à óbito: |__|__|__| 1-Não 2- Sim

Se sim, Data do óbito __/__/____

2- Causa do óbito: |__|__|__| 1- Câncer cervical 2- Outras neoplasias 3-Outras causas

3- Data da última consulta : __/__/____

PESQUISADOR _____

ANEXOS
ANEXO A

**Classificação das Alterações Celulares do Exame de Rastreo (Papanicolaou)
do Câncer do Colo De Útero**

Dentro dos limites da normalidade, no material examinado :

Diagnóstico completamente normal;

Alterações celulares benignas:

Inflamação sem identificação de agente, Resultado indicando metaplasia escamosa imatura, Resultado indicando reparação, Resultado indicando atrofia com inflamação, Resultado indicando radiação;

Atipias celulares:

Células atípicas de significado indeterminado:

Escamosas (ASC): Possivelmente não neoplásicas (ASC-US de Bethesda). Não podendo excluir lesão intraepitelial de alto grau (ASC-H de Bethesda).

Glandulares (AGC): Possivelmente não neoplásicas. Não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau.

De origem indefinida: Possivelmente não neoplásicas. Não se pode afastar lesão intraepitelial de alto grau.

Em células escamosas:

Lesão intraepitelial de baixo grau - LSIL (compreendendo efeito citopático pelo HPV e NIC grau I).

Lesão intraepitelial de alto grau - HSIL (compreendendo NIC graus II e III).

Lesão intraepitelial de alto grau, não podendo excluir microinvasão.

Carcinoma epidermoide invasor;

Em células glandulares:

Adenocarcinoma *in situ* (AIS).

Adenocarcinoma invasor: cervical, endometrial e sem outras especificações.

Outras neoplasias malignas:

Presença de células endometriais (na pós-menopausa ou acima de 40 anos, fora do período menstrual).

ANEXO B

Classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e Classificação da União internacional contra o Câncer (UICC)

T – Tumor Primário

TNM Categorias	FIGO Estádios	
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidência de tumor primário
Tis	0	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma pré-invasor)
T1	I	Carcinoma da cérvix confinado ao útero (extensão ao corpo deve ser desprezada)
T1a	IA	Carcinoma invasor, diagnosticado somente pela microscopia. Todas as lesões visíveis macroscopicamente – mesmo com invasão superficial – são T1b/Estadio IB
T1a1	IA1	Invasão estromal de até 3 mm em profundidade e 7 mm ou menos de extensão horizontal
T1a2	IA2	Invasão estromal maior que 3 mm e até 5 mm em profundidade com uma extensão horizontal de 7mm ou menos
<p><i>Nota: A profundidade da invasão não deve ser maior do que 5 mm, medida a partir da base do epitélio, superficial ou glandular, do qual se origina. A profundidade da invasão é definida como a medida do tumor, desde a junção epitelial-estromal da papila epitelial adjacente mais superficial até o ponto mais profundo da invasão. O envolvimento do espaço vascular, venoso ou linfático, não altera a classificação.</i></p>		
T1b	IB	Lesão clinicamente visível, limitada ao colo, ou lesão microscópica maior que T1a2/IA2
T1b1	IB1	Lesão clinicamente visível com 4cm ou menos em sua maior dimensão
T1b2	IB2	Lesão clinicamente visível com mais de 4 cm em sua maior dimensão
T2	II	Tumor que invade além do útero, mas não atinge a parede pélvica ou o terço inferior da vagina

T2a	IIA	Sem invasão do paramétrio
T2b	IIB	Com invasão do paramétrio
T3	III	Tumor que se estende à parede pélvica, compromete o terço inferior da vagina, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
T3a	IIIA	Tumor que compromete o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
T3b	IIIB	Tumor que se estende à parede pélvica, ou causa hidronefrose ou exclusão renal
TIV	IVA	Tumor que invade a mucosa vesical ou retal, ou que se estende além da pélvis verdadeira

Nota: A presença de edema bolhoso não é suficiente para classificar o tumor como T4.

N – Linfonodos regionais

NX Os linfonodos regionais não podem ser avaliados

N0 Ausência de metástase em linfonodo regional

N1 Metástase em linfonodo regional

M – Metástase à distância

MX A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0 Ausência de metástase à distância

M1 Metástase à distância

Para a classificação Patológica pTNM as categorias pT e pN correspondem às categorias T e N. Para pM, considera-se:

pM1 – metástase à distância confirmada microscopicamente

As categorias pM0 e pMX não são válidas.

No agrupamento por estadios, essa neoplasia pode ser classificada como:

Grupamento por Estadios

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1a	N0	M0
Estadio IA1	T1a1	N0	M0
Estadio IA2	T1a2	N0	M0
Estadio IB	T1b	N0	M0

Estadio IB1	T1b1	N0	M0
Estadio IB2	T1b2	N0	M0
Estadio IIA	T2a	N0	M0
Estadio IIB	T2b	N0	M0
Estadio IIIA	T3a	N0	M0
Estadio IIIB	T1, T2, T3a	N1	M0
	T3b	Qualquer N	M0
Estadio IVA	T4	Qualquer N	M0
Estadio IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1

ANEXO C

Fluxograma de tratamento das lesões de colo de útero

Figura 8 - Recomendações para condutas frente às pacientes com lesão de alto grau, não podendo excluir micro-invasão ou carcinoma epidermóide invasor

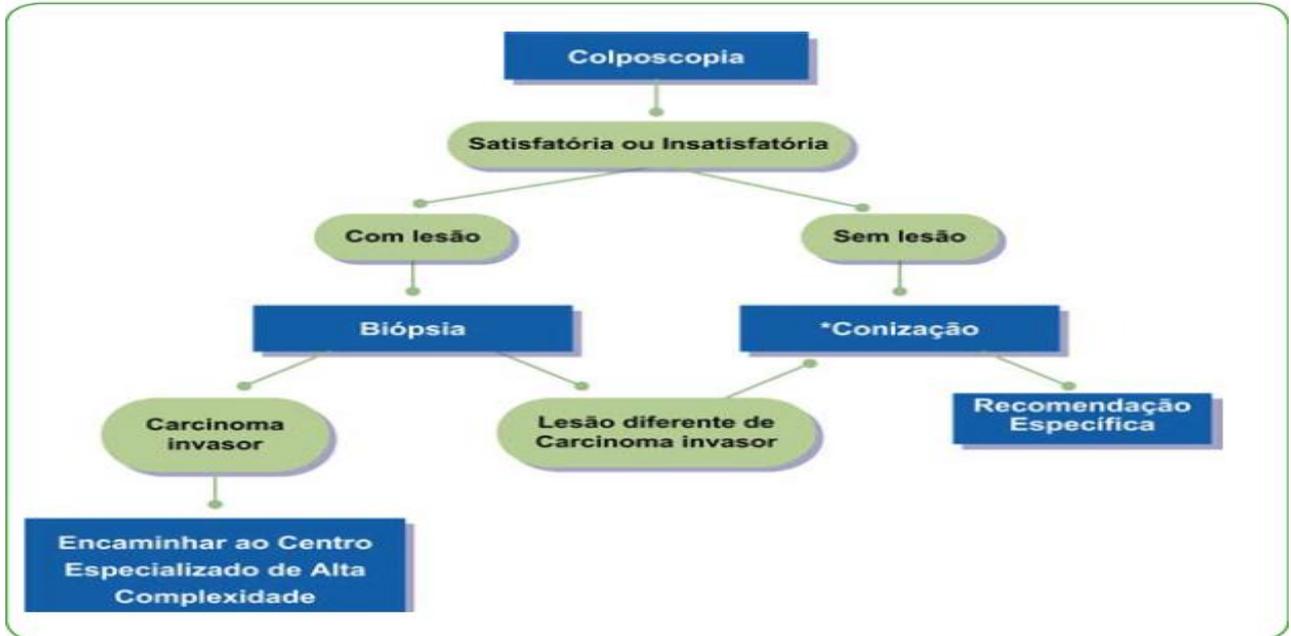
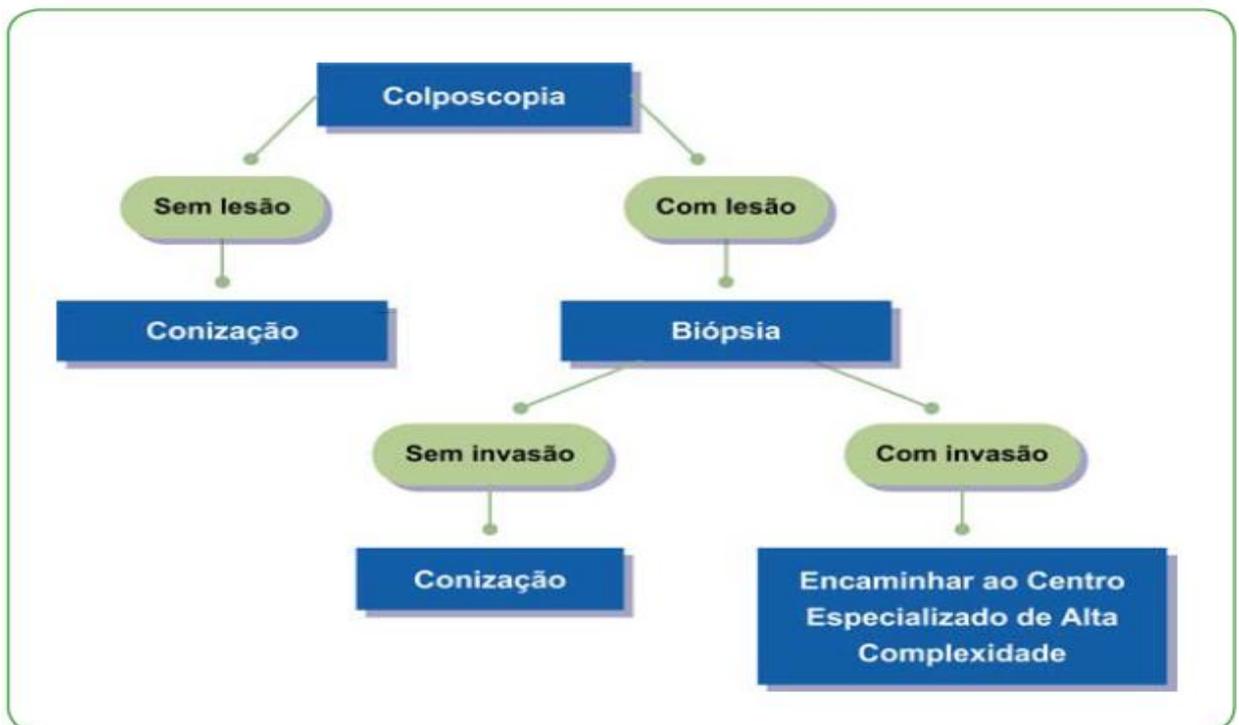
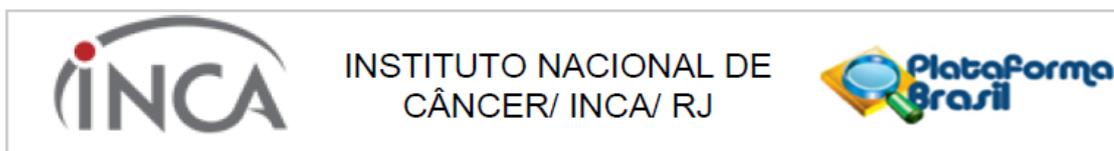


Figura 7 - Recomendações para condutas frente às pacientes com adenocarcinoma in situ/invasor



ANEXO D - Parecer Consubstanciado do CEP/INCa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em coortes do hospital de câncer-II/INCA.

Pesquisador: Iléia Ferreira da Silva

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47995015.2.0000.5274

Instituição Proponente: Hospital do Câncer II

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.266.812

Apresentação do Projeto:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.210.001, datado de 01 de Setembro de 2015.

Objetivo da Pesquisa:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.210.001, datado de 01 de Setembro de 2015.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.210.001, datado de 01 de Setembro de 2015.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.210.001, datado de 01 de Setembro de 2015.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme Parecer Consubstanciado do CEP-INCA de número 1.210.001, datado de 01 de Setembro de 2015.

Recomendações:

Não se aplica.

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 1.266.812

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

2 - Quanto ao protocolo de pesquisa:

2.1 - No documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_561800.pdf" de 06/08/2015 foi informado que serão incluídos 4.250 pacientes, entretanto nos documentos "folha rosto2.pdf" e "projeto final ultimo.pdf" foi informado que serão 2106 participantes. Solicitam-se esclarecimentos e/ou adequação. Resposta: Foi identificado a origem do equívoco do tamanho amostral e realizada a correção no projeto e na Plataforma Brasil

PARECER: A discrepância nos dados persiste no documento "PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_561800.pdf" de 28/09/2015, em que foi informado que serão incluídos 4.250 pacientes no item Tamanho da Amostra no Brasil e Países de Recrutamento, já no item "Informe o número de indivíduos abordados pessoalmente, recrutados, ou que sofrerão algum tipo de intervenção neste centro", o número de participantes informado foi de 2106. O número de 2016 também é informado no documento "projeto_estadiamento_alterado_para_CEP_28_set_2015.pdf". Solicita-se unificar o número de participantes do estudo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA NÃO ATENDIDA.

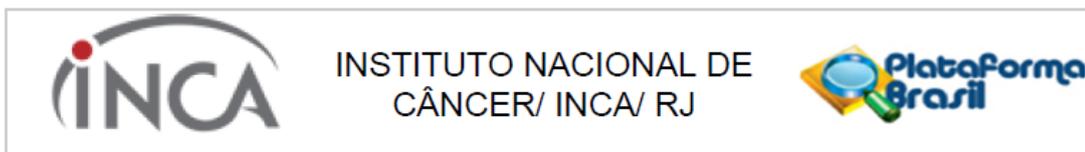
RESPOSTA: O número de pacientes foi alterado e corrigido nos documentos assinalados pelo CEP. Tanto no documento "Informações Básicas do Projeto", quanto no Projeto "Estadiamento alterado para CEP", e realizado a inclusão do documento na página.

Ressalto que o número "2016" também está presente na data de captação das pacientes no item "5- MATERIAIS E METODOS". Destacado abaixo:

5.2. População do estudo – A população será composta pelo universo dos casos de câncer de colo de útero primário (codificado como C53 pela Classificação Internacional de Doenças - CID-10), com confirmação histopatológica (os seguintes tipos histológicos: escamoso, adenoescamoso e adenocarcinoma) e que foram diagnosticados e tratados no Hospital INCA II. A captação dos pacientes contempla o período de julho de 2012 a março de 2016 e tendo como início do seguimento a data da confirmação diagnóstica e o término do seguimento após 60 meses. A finalização do seguimento das pacientes com entrada em março de 2016 será concluída em outubro 2020. Serão excluídas do estudo as mulheres diagnosticadas, mas não tratadas no INCA II.

De acordo com as informações contidas no Registro Hospitalar de Câncer do INCA II, no período de julho de 2011 a outubro de 2013 foram matriculadas 2217 mulheres com câncer cervical no Hospital de Câncer-II do INCA. Considerando que aproximadamente 5% das mulheres matriculadas

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



Continuação do Parecer: 1.266.812

no INCA se tratam fora da instituição, é esperada a inclusão de um total de 2106 no período do presente estudo.

PARECER: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA), de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Ressalto o(a) pesquisador(a) responsável deverá apresentar relatórios semestrais a respeito do seu estudo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_561800.pdf	06/10/2015 15:58:30		Aceito
Outros	Resposta_ao_Parecer_do_CEP_2.docx	06/10/2015 15:58:08	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_final.pdf	06/10/2015 15:49:59	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	Resposta_ao_Parecer_do_CEP.docx	28/09/2015 20:32:56	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_2.pdf	25/09/2015 14:42:00	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	Ficha_de_acompanhamento_das_pacientes.pdf	23/09/2015 21:02:32	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Folha de Rosto	folha_rosto_alterada_23_set_2015.pdf	23/09/2015 20:58:45	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	Termo de anuencia.pdf	06/08/2015 12:02:00		Aceito
Outros	FOMULARIO CEP INCA.pdf	06/08/2015 12:01:00		Aceito
Outros	USO DE DADOS.pdf	06/08/2015 11:58:47		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
 Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
CÂNCER/ INCA/ RJ



Continuação do Parecer: 1.266.812

RIO DE JANEIRO, 07 de Outubro de 2015

Assinado por:
Carlos Henrique Debenedito Silva
(Coordenador)

Endereço: RUA DO RESENDE, 128 - SALA 203
Bairro: CENTRO CEP: 20.231-092
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)3207-4550 Fax: (21)3207-4556 E-mail: cep@inca.gov.br

ANEXO E - Parecer Consubstanciado do CEP/ENSP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Histórico de rastreamento e avaliação do tempo de espera no manejo terapêutico de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero em uma coorte hospitalar no INCA- II.

Pesquisador: Iléia Ferreira da Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 52415315.9.0000.5240

Instituição Proponente: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.508.313

Apresentação do Projeto:

Este parecer refere-se à análise das respostas às pendências apresentadas no parecer substanciado de número 1.402.573, em 03 de Fevereiro de 2016.

Trata-se de projeto do curso de mestrado acadêmico do programa de Saúde Pública e Meio Ambiente, intitulado "Histórico de rastreamento e avaliação do tempo de espera no manejo terapêutico de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero em uma coorte hospitalar no INCA- II", e proposto por Iléia Ferreira da Silva, sob orientação de Rosalina Jorge Koifman. Refere financiamento próprio, com valor orçado em R\$55,00.

Resumo do projeto: "O câncer cervical é um grave problema de saúde pública nos países em desenvolvimento, onde as taxas de incidência e mortalidade ainda são consideradas elevadas, embora seja uma doença controlável quando diagnosticada precocemente e que apresenta elevado percentual de cura (Newmann et al, 2005). No Brasil, as taxas de incidência e mortalidade em 2012 foram 14,0/100.000 mulheres e de 6,8/100.000 mulheres respectivamente (IARC, 2012). E para o ano de 2015 são esperados a ocorrência de 19.820 casos novos de câncer do colo de útero no Brasil, segundo estimativas do Ministério da Saúde (MS/INCA, 2012). Nas últimas décadas, o Brasil

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

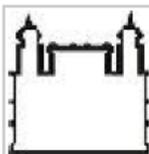
E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.508.313

tem adotado estratégias de saúde pública objetivando provocar mudanças na realidade do câncer cervical. Diversas ações programáticas nos diferentes níveis de governo foram implantadas pelo Ministério da Saúde, porém não foram suficientes para produzirem impactos importantes na redução das taxas do câncer de colo de útero no país (MS/INCA, 2012). A infecção pelo Papilomavírus Humano (HPV) está associada às lesões intraepitelial cervical (NIC), que podem evoluir para o câncer cervical, se não forem tratadas (Derchain et al, 2005). A abordagem das lesões precursoras pode contemplar desde o acompanhamento com repetição do exame colpocitológico, até a realização de uma cirurgia de alta frequência (CAF) e/ou conização, dependendo do tipo de lesão e de sua extensão (IARC, 2005 e Borges, et al, 2012). Assim, o rastreamento de lesões precursoras através do exame colpocitológico é considerado eficiente na detecção, enquanto a recomendação de uma periodicidade trienal quando o exame se apresentar dentro da normalidade tem se mostrado eficiente no rastreio dessas anormalidades celulares (STUART et al, 1997). Outra questão fundamental no controle do câncer cervical é o tempo de espera para o início do tratamento das pacientes diagnosticadas e constitui-se em um dos aspectos relevante na discussão acadêmica, bem como uma preocupação no planejamento de política de saúde. Segundo as orientações do Serviço Nacional de Saúde (NHS) do Reino Unido (2010), o tempo de espera do tratamento do câncer do colo de útero deveria ser de no máximo 62 dias entre a detecção com rastreamento e o início do tratamento. Ainda assim, tem sido observado um aumento desse intervalo ao longo dos anos, mesmo em países desenvolvidos, onde o período de espera para início do tratamento aproxima-se do tempo ideal (MACKILLOP et al, 1994; BENK et al, 2005; NHS, 2010, COLES et al, 2002). Além disso, estudos epidemiológicos têm mostrado que o atraso no tempo de espera entre o diagnóstico e o início do tratamento podem ter efeitos tanto na mudança do estadiamento da doença, quanto no tempo de sobrevida dessas pacientes (GRIGIENE et al, 2007, Benk et al, 2005, CHOAN et al, 2004). Esses estudos relataram que o intervalo de tempo de espera entre o diagnóstico e o tratamento com efeito na mudança de estadiamento pode variar em torno de 66 dias (Benk et al, 2005). Por outro lado, os tempos de espera que apresentaram mudanças significativas na sobrevida das pacientes variam de 56 a 77 dias (CHOAN et al, 2004, GRIGIENE et al, 2007). Dessa forma o presente estudo será desenvolvido objetivando caracterizar o histórico de realização de exames de rastreamento e/ou diagnóstico do câncer cervical em uma coorte hospitalar de mulheres com diagnóstico de câncer de colo uterino atendidas no INCA, além de determinar a prevalência de intervalo de espera para o tratamento, em uma coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero, bem como os fatores associados."

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.508.313

Desenho de Estudo: O presente projeto é um subprojeto do projeto matriz denominado “O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em coortes do hospital de câncer- II/INCA” aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do INCA em 06/10/2015 com número de CCAE: 47995015.2.0000.5274.

Assim, os objetivos específicos deste projeto serão alcançados por meio de dois estudos epidemiológicos. Os objetivos específicos de 1 e 2 serão alcançados a partir de um estudo observacional com coleta prospectiva dos dados da coorte de mulheres diagnosticadas com câncer cervical, matriculadas no INCA no período de outubro de 2015 a fevereiro de 2016. Por outro lado, os objetivos de 3 a 4 serão atingidos a partir de um estudo de coleta retrospectiva da coorte de mulheres com diagnóstico de câncer cervical atendidas no INCA no período de julho de 2012 a outubro a de 2014.

Delineamento-1: Trata-se de um estudo observacional descritivo com coleta de dados prospectiva, em uma coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas com câncer de colo de útero no INCA II tendo como objetivo caracterizar o histórico de rastreio do câncer cervical.

Delineamento-2: Trata-se de um estudo observacional retrospectivo de uma coorte hospitalar de mulheres diagnosticadas e tratadas com câncer de colo de útero no INCA II, tendo como objetivo determinar a frequência de atrasos na conduta terapêutica especialmente o tratamento radioterápico, bem como dos fatores associados a estes atrasos. A coorte do presente estudo difere-se do estudo anterior por se tratar de um estudo onde as mulheres estarão na fase de tratamento, e no estudo anterior as pacientes estarão no momento do diagnóstico na Unidade de Referência.

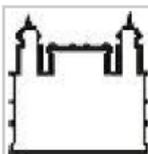
Tamanho Amostral: 1300 indivíduos.

Critério de Inclusão: Serão incluídas mulheres com diagnóstico de câncer invasivo de colo do útero atendidas no INCA II, confirmadas por exame anatomopatológico.

Critério de Exclusão: Serão excluídas as mulheres com história progressiva de câncer ginecológico invasivo e aquelas em estágios terminais de câncer com problemas de saúde mental e ou com condições cognitivas impeditivas de responder às perguntas do questionário.

Cronograma: presente no PB – Informações Básicas do Projeto.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.508.313

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Caracterizar o histórico de realização de exames de rastreamento e detecção prévios ao diagnóstico e atrasos no tratamento de mulheres com câncer do colo de útero de uma coorte hospitalar do INCA-II.

Objetivo Secundário:

1. Descrever o histórico das mulheres com câncer cervical atendidas no INCA quanto à: realização do exame colpocitológico, realização do exame colpocitológico nos últimos 36 meses, realização de colposcopia, tempo decorrido entre o exame colpocitológico alterado e a colposcopia e tempo decorrido entre a colposcopia e realização da biópsia.
2. Descrever o histórico das mulheres com câncer do colo de útero atendidas no INCA quanto à: período decorrido entre a realização da biópsia e primeiro atendimento no INCA, período entre o primeiro atendimento no INCA e início do tratamento (cirúrgico, radioterápico e quimioterápico).
3. Descrever a prevalência do atraso do tratamento radioterápico, cirúrgico e quimioterápico, em mulheres com câncer cervical atendidas no INCA quanto ao intervalo de tempo entre diagnóstico do câncer cervical e início do tratamento radioterápico e período de tempo entre o início e o término do tratamento.
4. Descrever os fatores relacionados ao atraso para o início do tratamento radioterápico, quanto à: realização do tratamento no INCA ou em Instituição conveniada, número de profissionais que manipulam os aparelhos de radioterapia no INCA, número de aparelhos identificados para o tratamento no INCA, período de realização da manutenção dos aparelhos de radioterapia do INCA.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

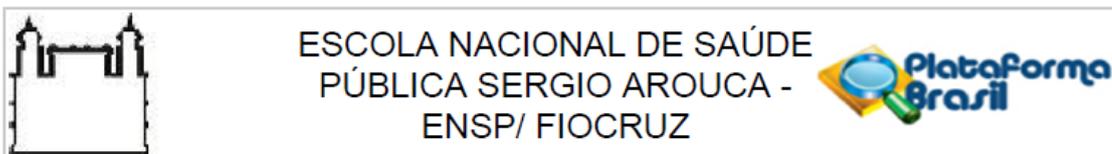
Concerne aos riscos, a autora refere que "Não há riscos diretos para as pacientes, porém não podemos ignorar que podem ocorrer riscos indiretos, tais como constrangimento às pacientes em responder questões da entrevista."

Sobre os benefícios, "Essa pesquisa servirá para compreender melhor a situação atual da assistência à saúde para mulheres com câncer cervical, estimulando novas pesquisas na área e possibilidade de mudanças no sistema de saúde atual."

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto claro e objetivo, com elementos suficientes para apreciação deste comitê de ética em

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.508.313

pesquisa. O estudo proposto possui relevância para um melhor entendimento sobre as condições de assistência às mulheres acometidas pelo câncer de colo uterino, assim como possíveis entraves no diagnóstico e tratamento destas pacientes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Dentre os documentos estão incluídos:

- PB-informações básicas do projeto e formulário de submissão de projetos da Plataforma Brasil/CONEP/CNS;
- Folha de rosto, devidamente preenchida pela proponente;
- Projeto de mestrado na íntegra;
- Projeto matriz "O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em coortes do hospital de câncer-II/INCA", do qual deriva o subprojeto de pesquisa aqui analisado;
- Fichas de coleta de dados utilizadas;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) utilizado pelo projeto matriz "O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em coortes do hospital de câncer-II/INCA";
- Termo de Compromisso de Utilização de Dados, devidamente assinado pelo autor;
- Termo de anuência da direção do INCA quanto à utilização das bases de dados do Hospital de Câncer II/INCA no âmbito do projeto matriz "O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em coortes do hospital de câncer-II/INCA", compreendendo pacientes admitidas na instituição entre o período de julho de 2012 a outubro de 2020.
- Incluído parecer de aprovação do CEP-INCA concernente ao projeto matriz denominado "O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em coortes do hospital de câncer-II/INCA"

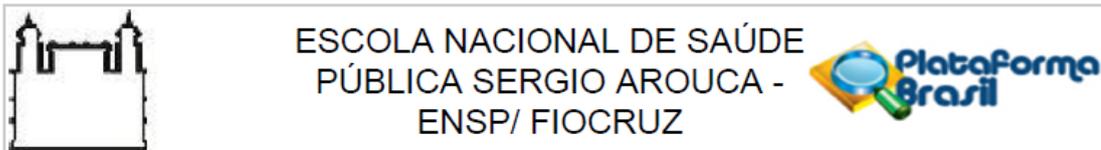
Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1. Item de pendência:

Apresentar parecer de aprovação do CEP-INCA concernente ao projeto matriz denominado "O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em coortes do

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



Continuação do Parecer: 1.508.313

hospital de câncer-II/INCA", aprovado por aquele comitê em 06/10/2015 sob número de CCAE: 47995015.2.0000.5274, conforme refere a proponente.

Resposta da pendência 1:

"Foi anexado à Plataforma Brasil o parecer de aprovação do CEP-INCA concernente ao projeto matriz denominado "O efeito do estadiamento na sobrevida de mulheres com câncer de colo de útero em cortes do hospital de câncer-II/INCA", aprovado por aquele comitê em 06/10/2015 sob número de CCAE: 47995015.2.0000.5274, conforme refere a proponente."

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Considerações Finais a critério do CEP:

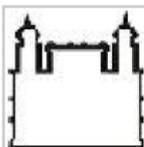
ATENÇÃO: *** CASO OCORRA ALGUMA ALTERAÇÃO NO FINANCIAMENTO DO PROJETO ORA APRESENTADO (ALTERAÇÃO DE PATROCINADOR, MODIFICAÇÃO NO ORÇAMENTO, COPATROCÍNIO), O PESQUISADOR TEM A RESPONSABILIDADE DE SUBMETER UMA EMENDA AO CEP SOLICITANDO AS ALTERAÇÕES NECESSÁRIAS. A NOVA FOLHA DE ROSTO A SER GERADA DEVERÁ SER ASSINADA NOS CAMPOS PERTINENTES E ENTREGUE A VIA ORIGINAL NO CEP. ATENTAR PARA A NECESSIDADE DE ATUALIZAÇÃO DO CRONOGRAMA DA PESQUISA. ***

* Em atendimento ao subitem II.19 da Resolução CNS nº 466/2012, cabe ao pesquisador responsável pelo presente estudo elaborar e apresentar relatório final "[...] após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados". O relatório deve ser enviado ao CEP pela Plataforma Brasil em forma de "notificação". O modelo de relatório que deve ser seguido se encontra disponível em www.ensp.fiocruz.br/etica.

* Qualquer necessidade de modificação no curso do projeto deverá ser submetida à apreciação do CEP, como emenda. Deve-se aguardar parecer favorável do CEP antes de efetuar a modificação.

* Justificar fundamentadamente, perante o CEP, caso haja interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
 Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
 UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
 Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.508.313

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_1266812Ileia.pdf	04/04/2016 09:58:15	Lisania Maria Tavares Bastos Medeiros	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_625272.pdf	01/04/2016 13:36:00		Aceito
Outros	Formulario_resp_pend_parecer_1402573.pdf	01/04/2016 13:35:15	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	Form_resp_pend_parecer_1402573.docx	01/04/2016 13:34:48	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	parecer_consubstanciado_cep_inca.pdf	01/04/2016 13:29:13	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	FolhaRosto_IleiaFerreiradaSilva.pdf	03/02/2016 23:30:36	Carla Lourenço Tavares de Andrade	Aceito
Outros	projeto_matriz_sobrevida_CEP.pdf	07/01/2016 00:03:28	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	TCLE_projeto_matriz_INCA.pdf	07/01/2016 00:00:27	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	autorizacao_banco_dados_INCA.pdf	06/01/2016 23:59:36	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia_INCA.pdf	06/01/2016 23:55:22	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	Carta_liberacao_termo.pdf	06/01/2016 23:50:49	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Folha de Rosto	FOLHA_ROSTO_CEP_ENSP.pdf	06/01/2016 23:44:08	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	formulario_CEP_ENSP.pdf	06/01/2016 23:43:33	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	Ficha_coleta_dados_2.pdf	06/01/2016 23:42:56	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Outros	Ficha_coleta_dados_1.pdf	06/01/2016 23:40:51	Iléia Ferreira da Silva	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CEP_Ensp.pdf	06/01/2016 23:39:00	Iléia Ferreira da Silva	Aceito

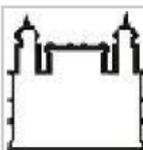
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo
Bairro: Manguinhos CEP: 21.041-210
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2598-2863 Fax: (21)2598-2863 E-mail: cep@ensp.fiocruz.br



ESCOLA NACIONAL DE SAÚDE
PÚBLICA SERGIO AROUCA -
ENSP/ FIOCRUZ



Continuação do Parecer: 1.508.313

RIO DE JANEIRO, 20 de Abril de 2016

Assinado por:

**Carla Lourenço Tavares de Andrade
(Coordenador)**

Endereço: Rua Leopoldo Bulhões, 1480 - Térreo

Bairro: Manguinhos

CEP: 21.041-210

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2598-2863

Fax: (21)2598-2863

E-mail: cep@ensp.fiocruz.br